

咪唑并环类化合物及其应用

本发明主张如下优先权：

CN202110976089.5，申请日 2021 年 08 月 24 日；

CN202111154964.8，申请日 2021 年 09 月 29 日；

CN202111162621.6，申请日 2021 年 09 月 30 日。

技术领域

本发明涉及一系列咪唑并环类化合物及其应用，具体涉及式 (P) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

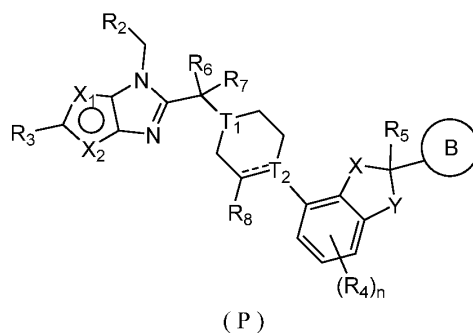
2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是最常见的慢性代谢性疾病之一，常发于中老年群体和肥胖者等，严重影响患者的身心健康及生活质量。主要发病机制为：胰岛 β 细胞功能障碍、胰岛素抵抗、胰高血糖素分泌异常等。常见的降糖药物 (如胰岛素、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物) 主要通过改善患者的胰岛 β 细胞分泌功能或胰岛素抵抗发挥作用，但往往引起低血糖症等不良反应，进而对心血管功能产生负面作用。近年来，糖尿病相关临床研究指南表示，临床治疗 T2DM 除了要控糖，还需对患者有减重、心血管等方面的获益。因此亟待开发新作用机制的药物用于治疗 T2DM。

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是肠道 L 细胞在餐后分泌的一种激素，是由 30 个氨基酸组成的多肽。GLP-1 与 GLP-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 结合后，通过上调下游 cAMP、MAPK 等信号，增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)，促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素且减少低血糖风险、促进 β 细胞增殖、抑制 β 细胞凋亡、抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素、保护心血管功能、并延缓胃排空、减少摄食进而减轻体重等。因此，基于 GLP-1 的 T2DM 药物开发是一种新的策略，包括 GLP-1 类似物、GLP-1R 激动剂、DPP-4 抑制剂等。

目前在中国上市的 GLP-1R 激动剂包括利拉鲁肽、艾赛那肽等，本质上都属于 GLP-1 类似物，能够促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素、保护胰岛 β 细胞功能，并且具有明显的减轻患者体重的作用，但是这些药物须进行皮下或静脉给药，增加感染风险、患者依从性差、成本高，临床上难以广泛应用；唯一的口服 GLP-1R 激动剂索玛鲁肽服用条件苛刻、储存要求高、价格昂贵，因此开发更加高效低毒小分子口服 GLP-1R 激动剂具有更好的应用前景。

发明内容

本发明提供了式 (P) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

==选自单键和双键, 当 T_2 选自 N 时, ==选自单键;

T_1 和 T_2 选自 N 和 CR_9 ;

X 和 Y 分别独立地选自 CH_2 、 $O-CH_2$ 、NH、O 和 $C(=O)$;

X_1 和 X_2 分别独立地选自 CH、N、O 和 S, 所述 CH 任选被 1 个 F、Cl、Br 和 CH_3 取代;

环 B 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_1 取代;

或者, 环 B 选自苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R_1 取代, 此时, X 和 Y 不同时选自 O;

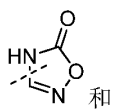
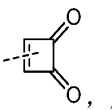
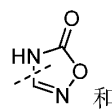
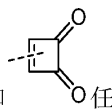
R_1 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 和 OCH_3 ;

R_2 选自 $---\square^{(q)}_o$ 和 $Y_2\square^{(p)}_o$, 所述 $---\square^{(q)}_o$ 和 $Y_2\square^{(p)}_o$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

Y_1 和 Y_2 分别独立地选自 CH_2 、NH 和 O;

o 和 p 分别独立地选自 0、1、2 和 3;

R_3 选自 $-C(=O)-NH-R_b$ 、 $-C(=O)-R_b$ 、 $-C(=O)-NH-S(=O)_2-R_b$ 、 $-S(=O)_2-NH-R_b$ 、 $-S(=O)_2-R_b$ 、 $-P(=O)(R_b)_2$ 、 C_{1-3}

烷基、四氮唑、异噁唑、 和 , 所述 C_{1-3} 烷基、四氮唑、异噁唑、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_4 选自 D、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_5 选自 H、D 和 CH_3 , 所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 分别独立地选自 H、D 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

n 选自 0、1 和 2;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

各 R_b 分别独立地选自 OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基和噁唑基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和噁唑基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R 分别独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I。

本发明的一些方案中，上述 R_6 分别独立地选自 OH、CN、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 选自  和 ，所述  和  任选被 1、2 或 3 个 R_4 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 $-COOH$ 、 $-C(=O)-NH-CN$ 、 $-C(=O)-NH-OH$ 、 $-C(=O)-NH-OCH_3$ 、 $-C(=O)-CF_3$ 、 $-S(=O)_2-NH-CH_3$ 和 $-S(=O)_2-OH$ ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 $-COOH$ ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H、D、 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CHD_2 和 CD_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 分别独立地选自 H、D 和 CH_3 ，所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_6 选自 H、D 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_7 选自 H、D 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

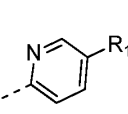
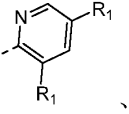
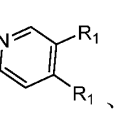
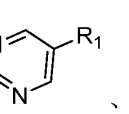
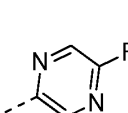
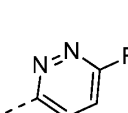
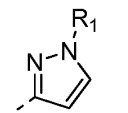
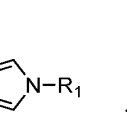
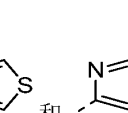
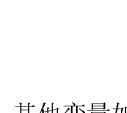
本发明的一些方案中，上述 R_8 选自 H、D 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

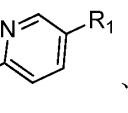
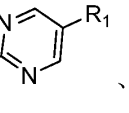
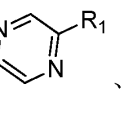
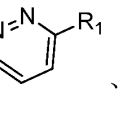
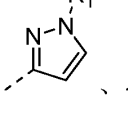
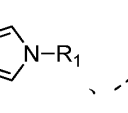
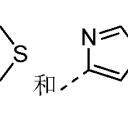
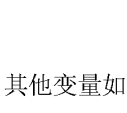
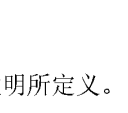
本发明的一些方案中，上述 R_9 选自 H、D 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

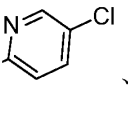
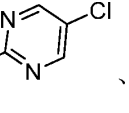
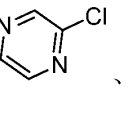
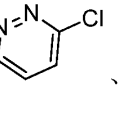
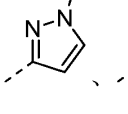
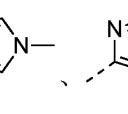
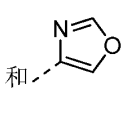
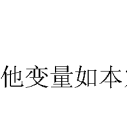
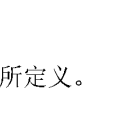
本发明的一些方案中，上述环 B 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_1 取代，其他变量如本发明所定义。

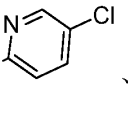
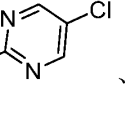
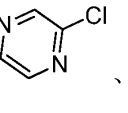
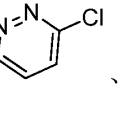
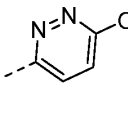
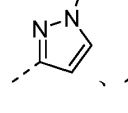
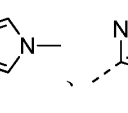
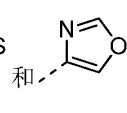
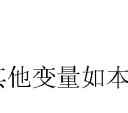
本发明的一些方案中，上述环 B 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基和噁唑基，所述吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基和噁唑基任选被 1、2 或 3 个 R_1 取代，其他变量如本发明所定义。

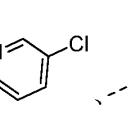
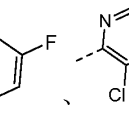
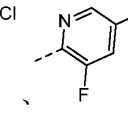
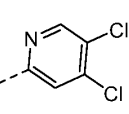
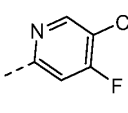
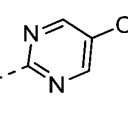
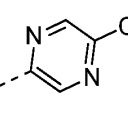
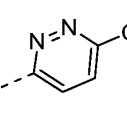
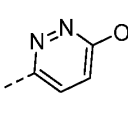
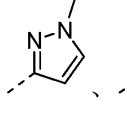
本发明的一些方案中，上述环 B 选自吡啶基，所述吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R_1 取代，其他变量如本发明所定义。

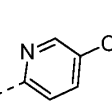
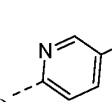
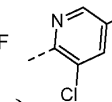
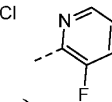
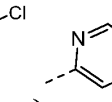
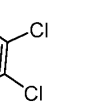
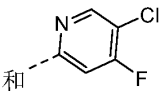
本发明的一些方案中, 上述环 B 选自 、、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

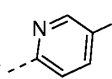
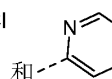
本发明的一些方案中, 上述环 B 选自 、、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

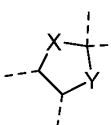
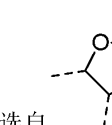
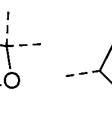
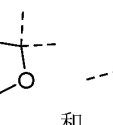
本发明的一些方案中, 上述环 B 选自 、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

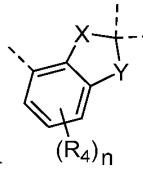
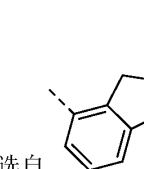
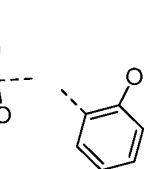
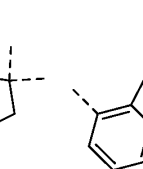
本发明的一些方案中, 上述环 B 选自 、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

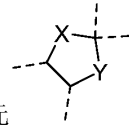
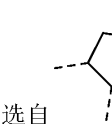
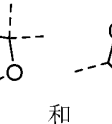
本发明的一些方案中, 上述环 B 选自 、、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

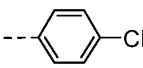
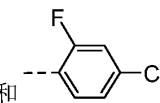
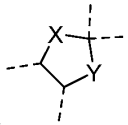
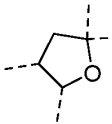
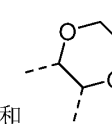
本发明的一些方案中,上述环 B 选自 、、、、、和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述环 B 选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

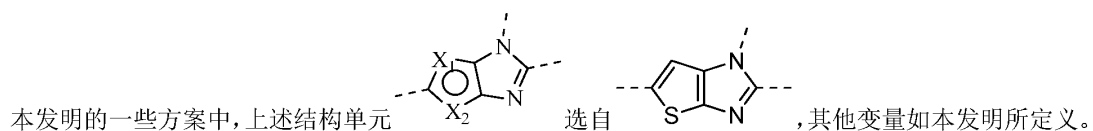
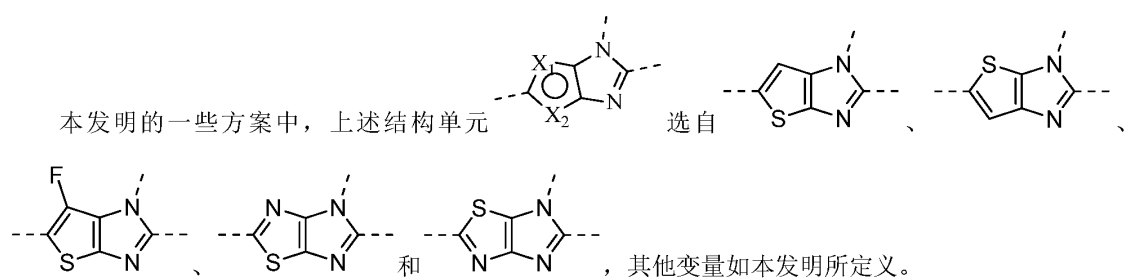
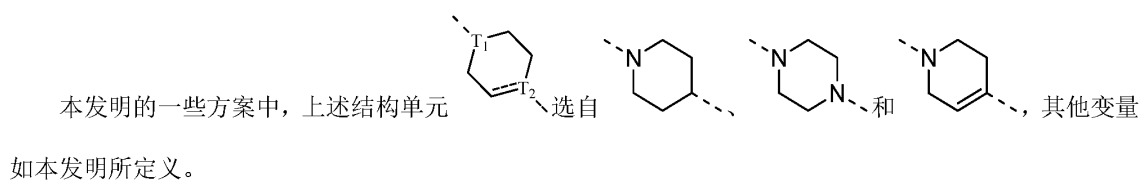
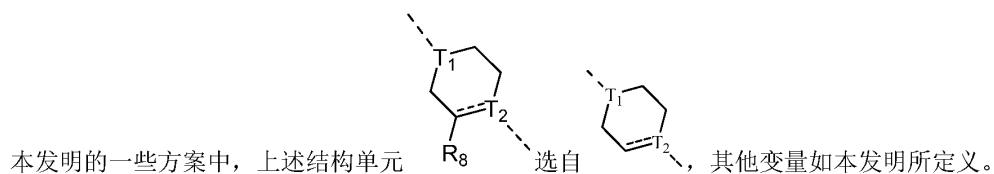
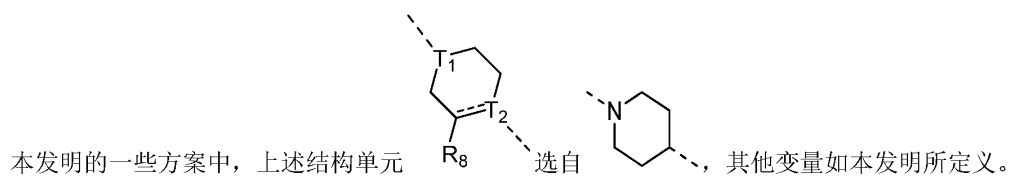
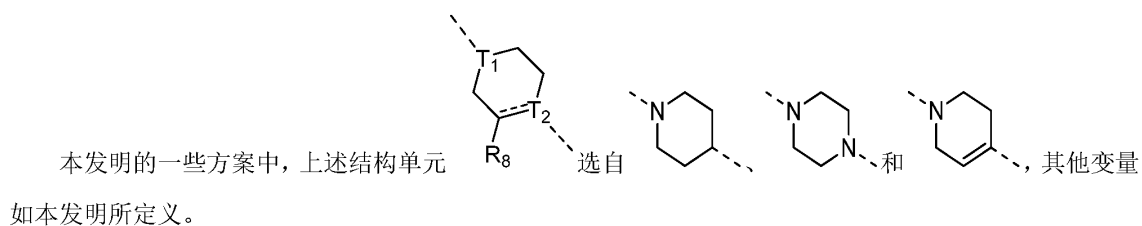
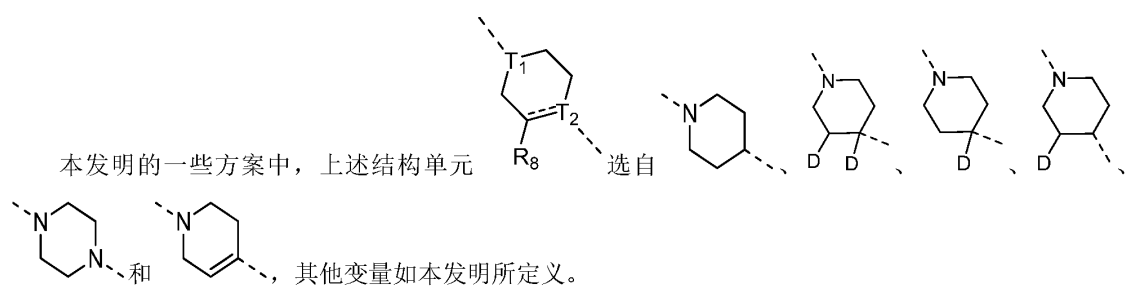
本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 、 和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 、 和 ，其他变量如本发明所定义。

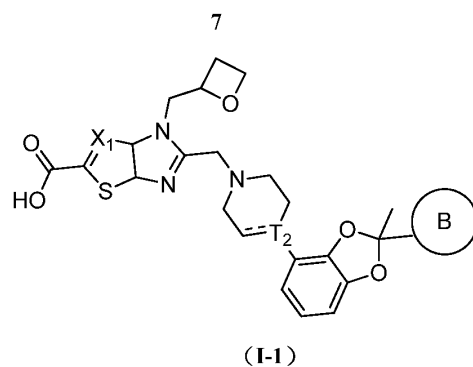
本发明的一些方案中,上述环 B 选自苯基,所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R_1 取代,结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述环 B 选自  和 ，结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

6



本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

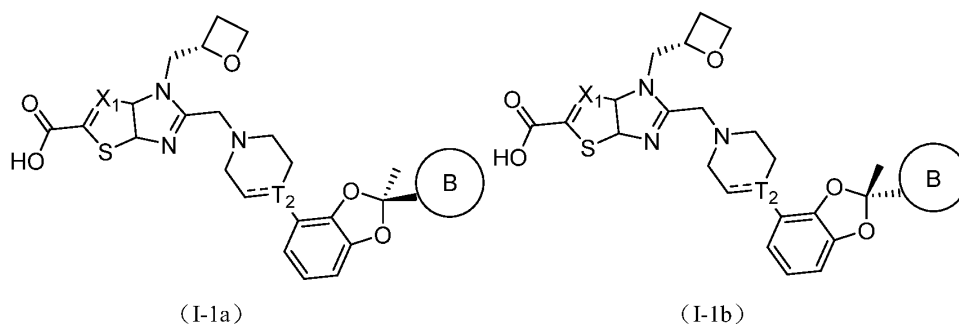


其中,

---选自单键和双键, 当 T_2 选自 N 时, ---选自单键;

X_1 、 T_2 和环 B 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

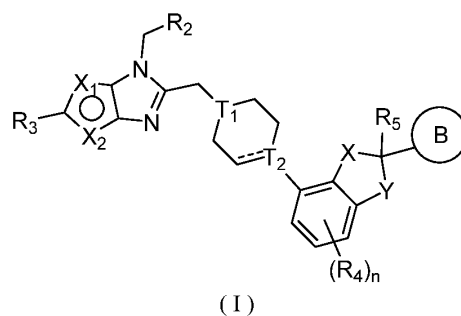


其中,

---选自单键和双键, 当 T_2 选自 N 时, ---选自单键;

X_1 、 T_2 和环 B 如本发明所定义。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

---选自单键和双键, 当 T_2 选自 N 时, ---选自单键;

T_1 和 T_2 选自 N 和 CH;

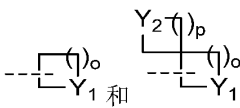
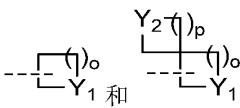
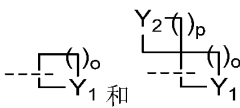
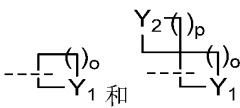
X 和 Y 分别独立地选自 CH_2 、 $O-CH_2$ 、NH、O 和 $C(=O)$;

X₁ 和 X₂ 分别独立地选自 CH、N、O 和 S, 所述 CH 任选被 1 个 F、Cl、Br 和 CH₃ 取代;

环 B 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₁ 取代;

或者, 环 B 选自苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R₁ 取代, 此时, X 和 Y 不同时选自 O;

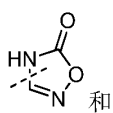
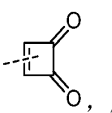
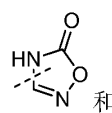
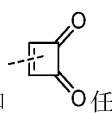
R₁ 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃ 和 OCH₃;

R₂ 选自  和 , 所述  和  任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

Y₁ 和 Y₂ 分别独立地选自 CH₂、NH 和 O;

o 和 p 分别独立地选自 0、1、2 和 3;

R₃ 选自 -C(=O)-NH-R_b、-C(=O)-R_b、-C(=O)-NH-S(=O)₂-R_b、-S(=O)₂-NH-R_b、-S(=O)₂-R_b、-P(=O)(R_b)₂、C₁₋₃

烷基、四氮唑、异噁唑、 和 , 所述 C₁₋₃ 烷基、四氮唑、异噁唑、 和  任选被

1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₄ 选自 F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基;

R₅ 选自 H 和 CH₃;

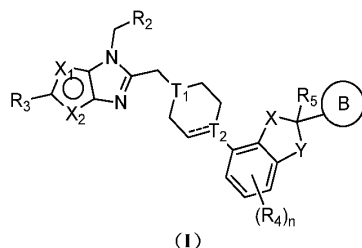
n 选自 0、1 和 2;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

各 R_b 分别独立地选自 OH、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基和噁唑基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和噁唑基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

 选自单键和双键, 当 T₂ 选自 N 时,  选自单键;

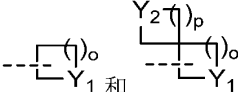
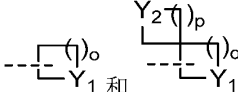
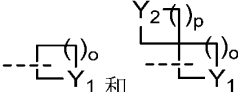
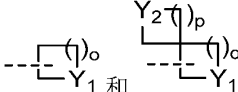
T₁ 和 T₂ 选自 N 和 CH;

X 和 Y 分别独立地选自 CH₂、NH、O 和 C(=O);

X₁ 和 X₂ 分别独立地选自 CH、N、O 和 S, 所述 CH 任选被 1 个 F、Cl、Br 和 CH₃ 取代;

环 B 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₁ 取代;

R₁选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃和OCH₃;

R₂选自  和 , 所述  和  任选被1、2或3个R_a取代;

Y₁和Y₂分别独立地选自CH₂、NH和O;

o和p分别独立地选自0、1、2和3;

R₃选自-C(=O)-NH-R_b、-C(=O)-R_b、-C(=O)-NH-S(=O)₂-R_b、-S(=O)₂-NH-R_b、-S(=O)₂-R_b、-P(=O)(R_b)₂、C₁₋₃

烷基、四氮唑、异噁唑、 和 , 所述 C₁₋₃ 烷基、四氮唑、异噁唑、 和  任选被

1、2或3个R_b取代;

R₄选自F、Cl、Br、I和C₁₋₃烷基;

R₅选自H和CH₃;

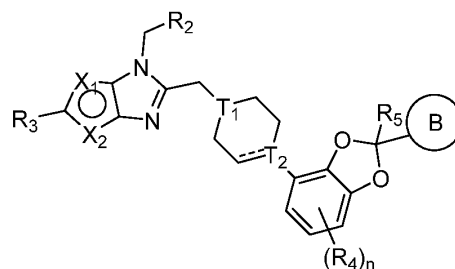
n选自0、1和2;

各R_a分别独立地选自F、Cl、Br和I;

各R_b分别独立地选自OH、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氨基和噁唑基, 所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和噁唑基任选被1、2或3个R取代;

各R分别独立地选自F、Cl和Br。

本发明还提供了式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐,



(II)

其中,

==选自单键和双键, 当T₂选自N时, ---选自单键;

T₁和T₂选自N和CH;

X₁和X₂分别独立地选自CH、N、O和S, 所述CH任选被1个F、Cl、Br和CH₃取代;

环B选自5-6元杂芳基, 所述5-6杂芳基任选被1、2或3个R₁取代;

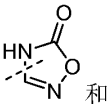
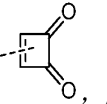
R₁选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃和OCH₃;

R_2 选自 $-\text{---}[\text{---}(\text{Y}_1)]_o$ 和 $-\text{---}[\text{---}(\text{Y}_1)]_o$ 和 $-\text{---}[\text{---}(\text{Y}_1)]_o$ 和 $-\text{---}[\text{---}(\text{Y}_1)]_o$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

Y_1 和 Y_2 分别独立地选自 CH_2 、 NH 和 O ;

o 和 p 分别独立地选自 0、1、2 和 3;

R_3 选自 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-R_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-R_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-R_b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-R_b$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(R_b)_2$ 、 C_{1-3}

烷基、四氮唑、异噁唑、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_4 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 和 C_{1-3} 烷基;

R_5 选自 H 和 CH_3 ;

n 选自 0、1 和 2;

各 R_a 分别独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I ;

各 R_b 分别独立地选自 OH 、 CN 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基和噁唑基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和噁唑基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R 分别独立地选自 F 、 Cl 和 Br 。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其通过 SFC 分析为两个独立的色谱峰, 所述 SFC 分析方法为: 柱子型号: Chiralcel OJ-3, $50 \times 4.6 \text{ mm I.D.}$, $3 \mu\text{m}$, 流动相 A 为二氧化碳, 流动相 B 选自甲醇(0.1%异丙胺)、乙醇(0.2%氨水)或甲醇。

在本发明的一些方案中, 上述 SFC 分析方法中流动相 B 的比例为 5%~35%、5%~50%或者梯度设置, 梯度设置例如, 流动相 B 含量在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%。

在本发明的实施例 1 中, 化合物 001 通过 SFC 分析(色谱柱: Chiralcel OJ-3, $50 \times 4.6 \text{ mm I.D.}$, $3 \mu\text{m}$; 流动相 A:超临界二氧化碳, B:甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%)的保留时间为 1.422 分钟。

在本发明的实施例 2 中, 化合物 002 通过 SFC 分析(色谱柱: Chiralcel OJ-3, $50 \times 4.6 \text{ mm I.D.}$, $3 \mu\text{m}$; 流动相 A:超临界二氧化碳, B:甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%)的保留时间为 1.264 分钟。

在本发明的一些实施例中，化合物 **002** 和 **002'** 通过手性 HPLC 分析（色谱柱: Chiralpak IG-U, 50×3.0 mm I.D., 1.6 μm; 流动相 A: 正己烷, B: 乙醇(0.1%三氟乙酸); 梯度: 流动相 A:B = 85:15）显示，化合物 **002** 的保留时间 2.931 分钟；化合物 **002'** 的保留时间 4.354 分钟。

在本发明的实施例 3 中，化合物 **003** 通过 SFC 分析（色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相 A: 超临界二氧化碳, B: 甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5% 升高到 50% 并保持 2 分钟，然后在 2.2 分钟内从 50% 降低到 5%）的保留时间为 1.856 分钟。

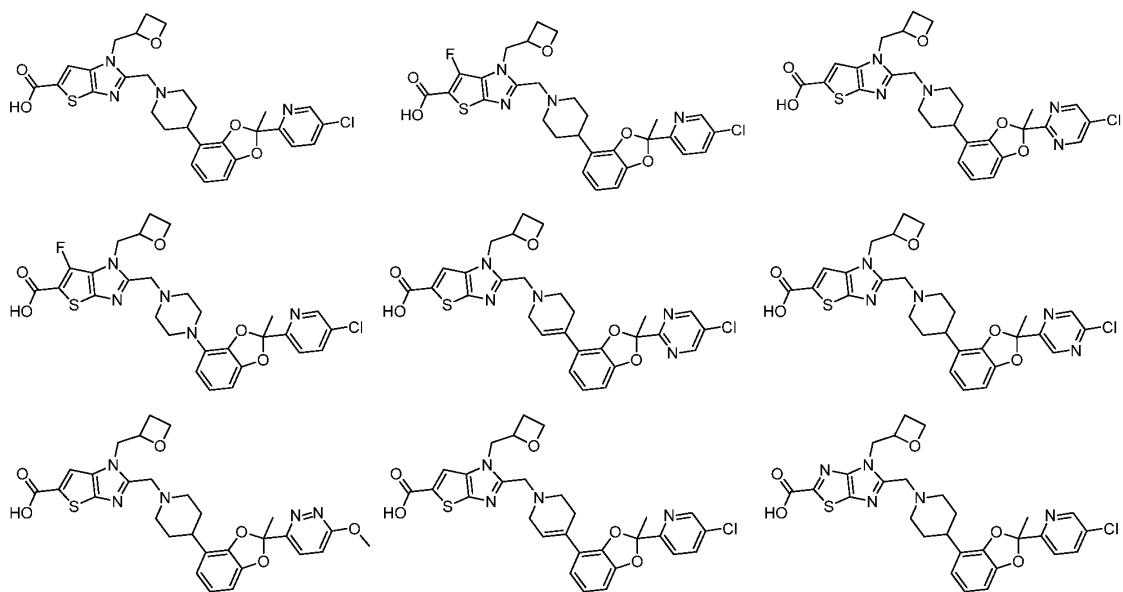
在本发明的实施例 8 中，通过 SFC 分析（色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂, B 相为甲醇（0.1%异丙胺）；梯度（B%）：5%-50%），化合物 **008** 的保留时间为 1.215 分钟。

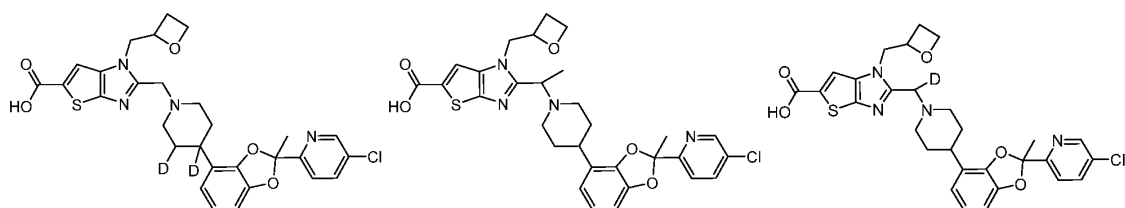
在本发明的实施例 9 中，通过 SFC 分析（色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3μm 流动相: A: CO₂, B: MeOH(0.1%异丙醇)，梯度（B%）：5%-50%），化合物 **009** 的保留时间为 1.373 分钟。

在本发明的实施例 10 中，通过 SFC 分析（色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇（0.1%异丙醇）；梯度: B% 在 0.2 分钟内从 5% 升高到 50% 并保持 2 分钟，然后在 2.2 分钟内从 50% 降低到 5%），化合物 **010** 的保留时间为 1.264 分钟。

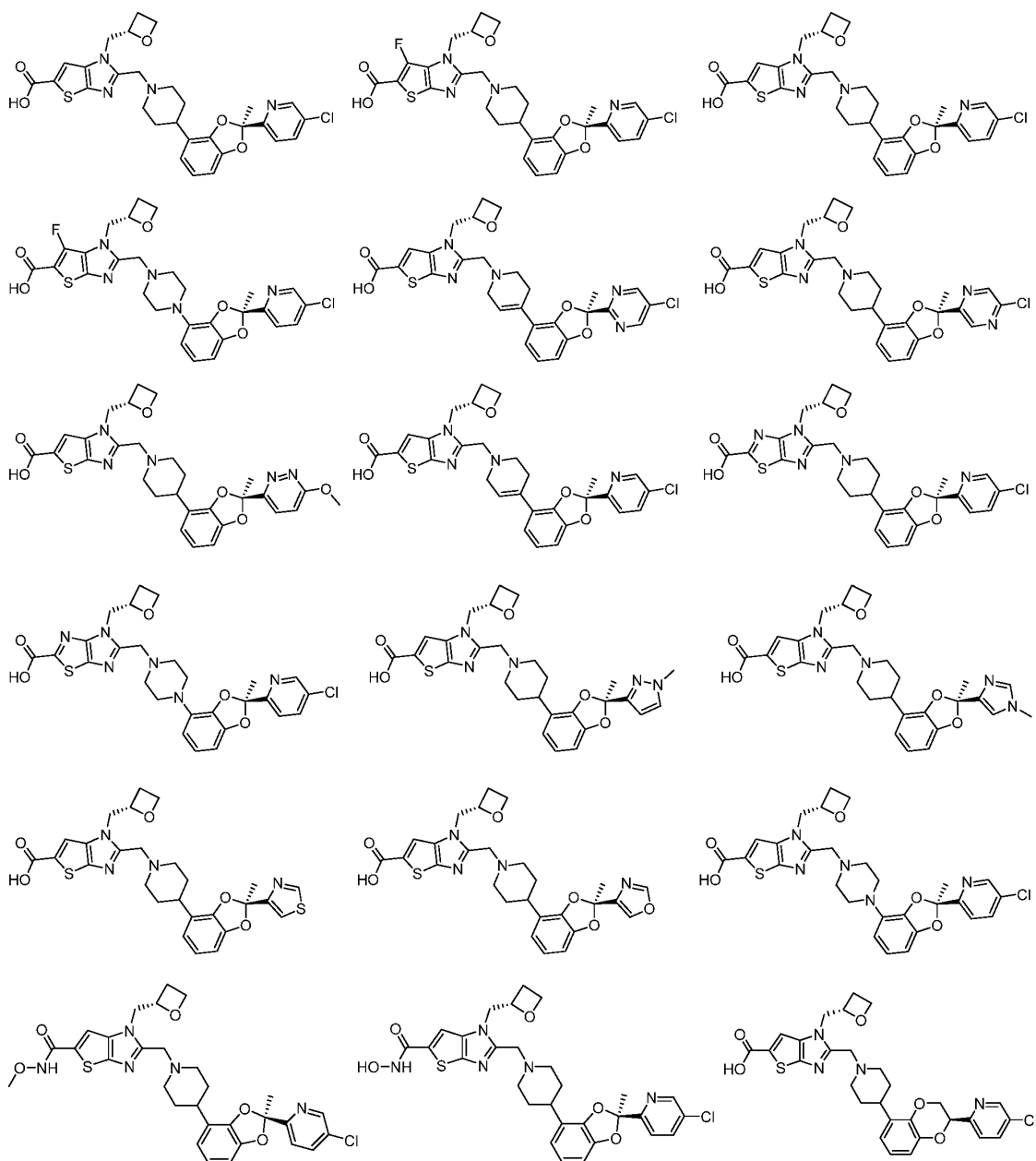
在本发明的实施例 12 中，通过 SFC 分析（色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm 流动相: A: CO₂, B: 乙醇(0.1%异丙醇); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5% 升高到 50% 并保持 2 分钟，然后在 2.2 分钟内从 50% 降低到 5%），化合物 **012** 的保留时间为 1.142 分钟。

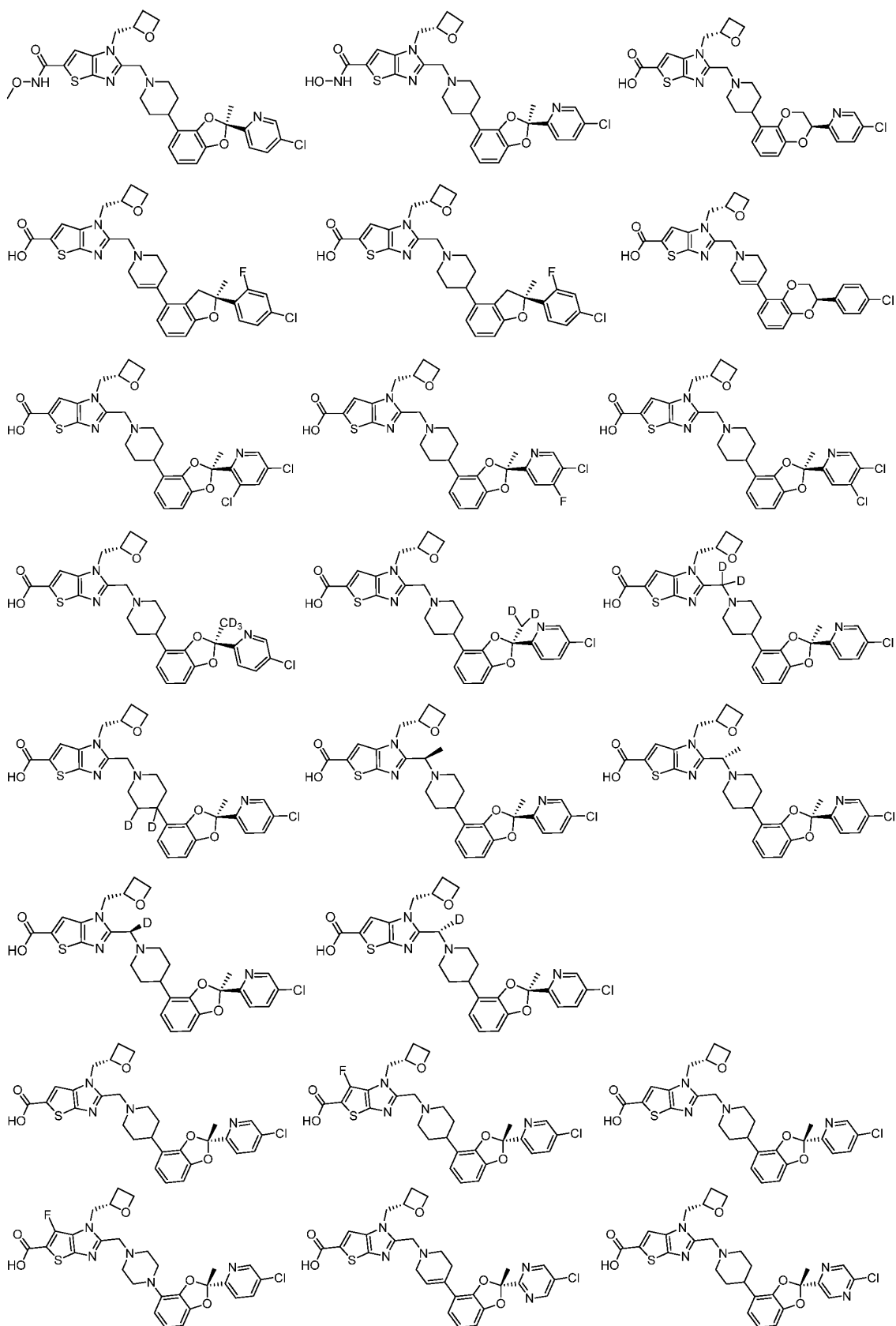
本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，

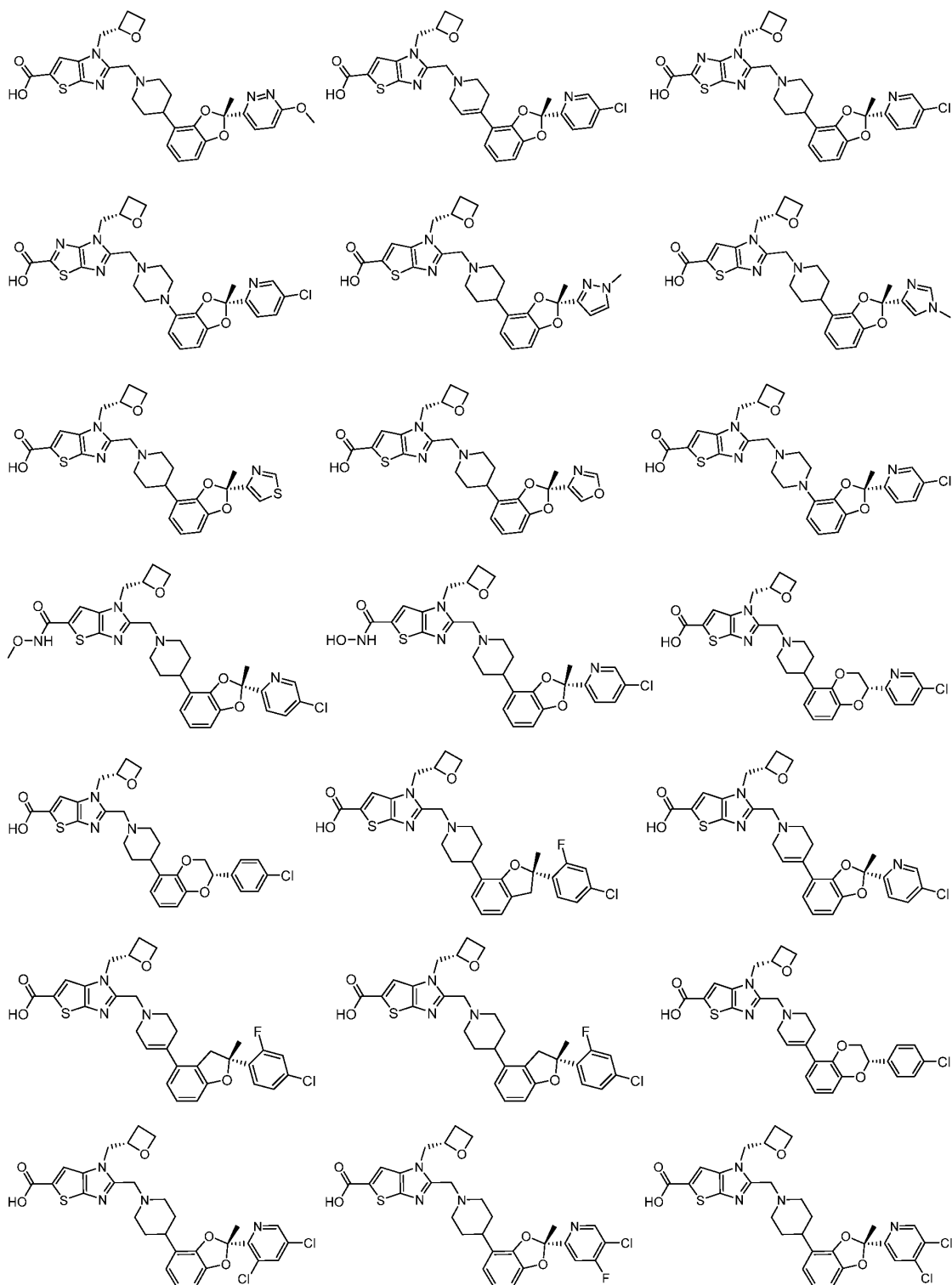


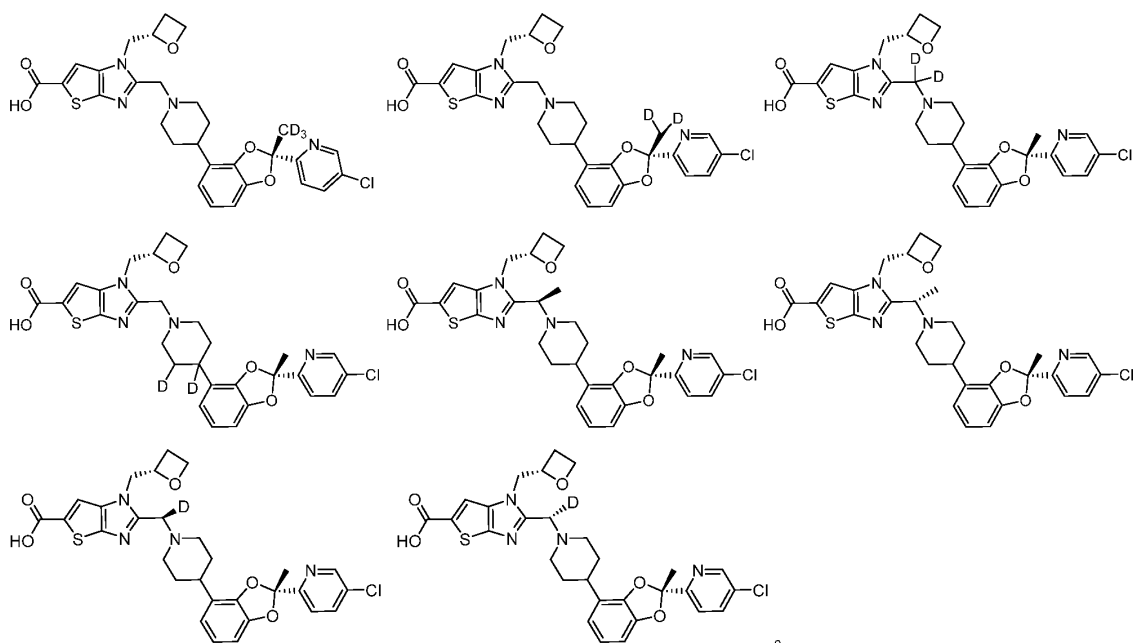


本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：









本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗糖尿病的药物中的应用。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围。

之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型，用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 ()，或用波浪线 () 表示直形实线键 () 或直形虚线键 ()。

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时 (包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基)，

如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用  表示，则表示该化合物的 (Z) 型异构体、(E) 型异构体或两种异构体的混合物。

除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

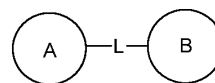
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,取代基可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

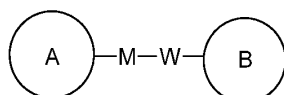
当一个连接基团的数量为 0 时,比如-(CRR)₀-,表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

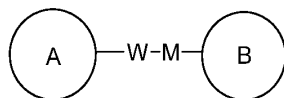
当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。



当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,中连接基团 L 为-M-W-,此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

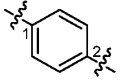


，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示，其中，所述直形虚线键 (---) 或波浪线 (~~~~) 可以表示通过单键、双键或三键与其它基团连接，相应的该位点会减少 1、2 或 3 个 H 变成一价、二价或三价基团。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与

其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连； 中的

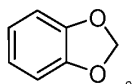
波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连； 表示该哌啶基上的任意可连接

位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、、、 这

4 种连接方式，即使 -N- 上画出了 H 原子，但是  仍包括  这种连接方式的基团，只是在连

接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基； 可以表示通过四氢呋喃基

团中的 1 和 2 位碳原子与其它基团连接，可以位通过单键相连，例如 ，也可以通过双键相连，例如



除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲

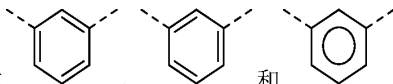
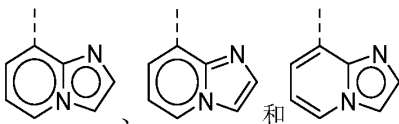
氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂、C₃ 和 C₂ 烷基等。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂ 等。

除非另有规定, 本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定, 术语“芳香性环”为具有共轭 π 电子体系的环状基团, 其原子间被离域 π 电子云覆盖。

在结构式中, 在符合原子价态和共价键成键规则时, 可以书写为单双键交替的形式, 也可以用  表示离

域 π 电子云。例如, 结构式  和  所表示的结构均相同; 结构式  和 所表示的结构均相同。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等; 同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构, 如果本发明涉及化合物的绝对构型, 则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法 (SXRD), 把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据, 光源为CuK α 辐射, 扫描方式: ϕ/ω 扫描, 收集

相关数据后,进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,便可以确证绝对构型。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: *aq* 代表水; *eq* 代表当量、等量; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲亚砜; EtOAc、EA 均代表乙酸乙酯; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团; HOAc 代表乙酸; RT、*Rt* 均代表保留时间; O/N 代表过夜; hr 代表小时; THF 代表四氢呋喃; Boc₂O 代表二叔丁基二碳酸酯; TFA 代表三氟乙酸; DIPEA 代表二异丙基乙基胺; Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽; BINAP 代表 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦; SEMCl 代表 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯; TBDPSCI 代表叔丁基二苯基氯硅烷; NBS 代表 *N*-溴代丁二酰亚胺; *i*-PrMgCl 代表异丙基氯化镁; N₂ 代表氮气; NaBH₄ 代表硼氢化钠; DIAD 代表偶氮二甲酸二异丙酯; Pd(PPh₃)₄ 代表四(三苯基膦)钯。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

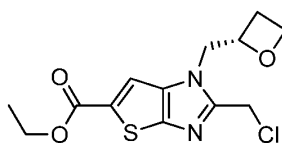
技术效果

本发明化合物表现出较优的对 GLP-1 受体的激动能力,对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶 2C19 的时间依赖性抑制风险低,在各种属的肝细胞中代谢缓慢,且种属差异小。本发明化合物的口服暴露量高,半衰期长,生物利用度高,具有良好的体内药代动力学性质。

具体实施方式

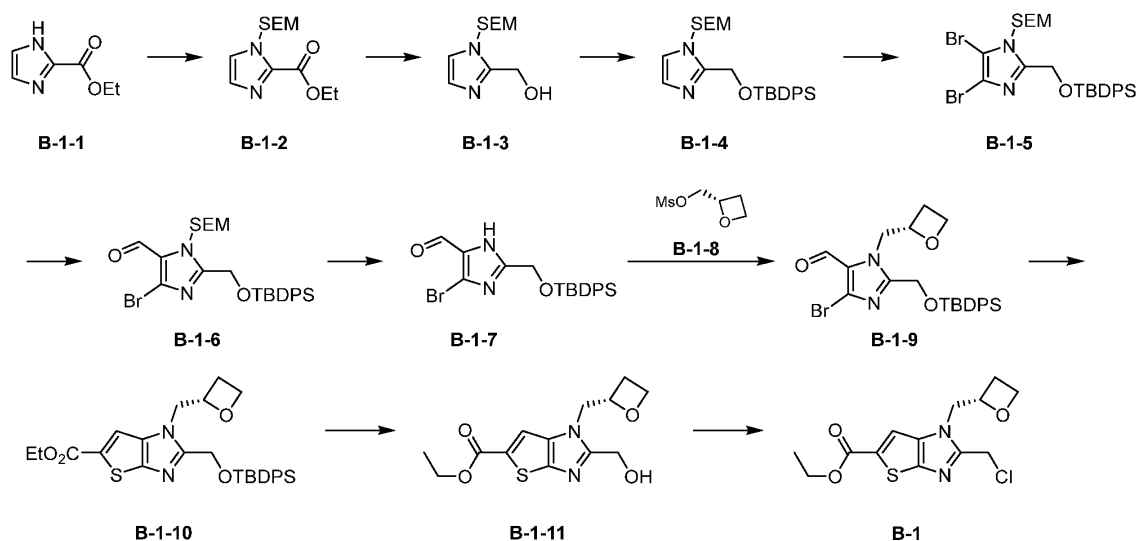
下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

参考例 1: 片段 B-1



B-1

合成路线:



步骤 1: 化合物 **B-1-2** 的合成

将**B-1-1** (12.9 g, 92.05 mmol, 1 *eq*)溶解于THF (150.0 mL), 而后于0°C, N₂气氛下缓慢分批加入氢化钠 (5.52g, 138.08 mmol, 60% 含量, 1.5 *eq*), 搅拌均匀后加入SEMCl (23.55 g, 141.25 mmol, 25 mL, 1.53 *eq*)。反应体系逐步升温至20°C, 搅拌16小时。将反应液缓慢倒入冰水中(300.0 mL)并充分搅拌, 加入乙酸乙酯(150.0 mL*3)萃取, 有机相经饱和食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤所得滤液浓缩后得粗品, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0-1:1)分离纯化得化合物**B-1-2**。LCMS: $m/z=271.1$ $[M+1]^+$ 。

步骤2: 化合物**B-1-3**的合成

将四氢铝锂(712.91 mg, 18.78 mmol, 1.5 *eq*)溶解于THF (60 mL)并充分搅拌, 而后于0°C, N₂气氛下缓慢加入**B-1-2** (3.39 g, 12.52 mmol, 1*eq*)的THF (10 mL)溶液。升温至20°C搅拌45分钟。冷却反应液至0 °C, 而后依次加入1 mL水, 1 mL 15%氢氧化钠溶液, 升温至20°C搅拌15分钟, 然后加入少量无水硫酸镁搅拌15分钟, 过滤。所得滤液用饱和食盐水(350mL)洗涤, 水相用乙酸乙酯(50 mL*3)萃取, 所得有机相经饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得**B-1-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.95 - 7.00 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.02-0.05 (m, 9H)。LCMS: $m/z=229.1$ $[M+1]^+$ 。

步骤3: 化合物**B-1-4**的合成

将**B-1-3** (2.4 g, 10.51 mmol, 1 *eq*)于20°C溶解于DMF (30 mL)并充分搅拌, 而后依次加入TBDPSCl (1.3 g, 13.63 mmol, 1.3 *eq*)和咪唑 (1.8 g, 26.44 mmol, 2.52 *eq*)。氮气氛围下搅拌16 h。将反应液倒入水(50 mL)中淬灭, 乙酸乙酯(40 mL*3)萃取, 所得有机相经饱和食盐水(40mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤所得滤液减压浓缩得粗品, 粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0-3:1)分离纯化得**B-1-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.67 - 7.72 (m, 4H), 7.37 - 7.46 (m, 6H), 7.00-7.03 (m, 1H), 6.98 (d, $J=1.25$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H),

4.84 (s, 2H), 3.42-3.47 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。LCMS: $m/z=467.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤4: 化合物**B-1-5**的合成

将**B-1-4** (10.9 g, 223.42 mmol, 1 eq) 溶于THF (120 mL) 后, 降温至0 °C, 分批加入NBS (15 g, 84.28 mmol, 3.60 eq), 而后升温至20 °C搅拌16 hr。将反应液缓慢倒入水中 (150 mL) 充分搅拌, 乙酸乙酯萃取 (100 mL*2), 有机相经饱和食盐水洗 (200 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经中性氧化铝柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0 - 20:1) 分离纯化得化合物**B-1-5**。LCMS: $m/z = 622.9$ $[M+1]^+$ 。

步骤5: 化合物**B-1-6**的合成

将**B-1-5** (2.4 g, 3.79 mmol, 1 eq) 溶解于THF (24 mL), 于氮气氛围下降温至-70 °C。滴加*i*-PrMgCl (2 M, 2.09 mL, 1.1 eq), 搅拌1.5 hr。而后滴加DMF (55.47 g, 758.94 mmol, 58.39 mL, 200 eq), 升温至20 °C搅拌0.5 hr。将反应液缓慢倒入饱和氯化铵溶液 (200 mL) 中淬灭, 乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤所得滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0-10:1) 分离纯化得化合物**B-1-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.76 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=7.91, 1.38$ Hz, 4H), 7.36 - 7.47 (m, 6H), 5.85 (s, 2 H), 4.86 (s, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.02-0.06 (m, 9H)。LCMS: $m/z = 573.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤6: 化合物**B-1-7**的合成

将**B-1-6** (1.1 g, 1.97 mmol, 1 eq) 溶解于二氯甲烷 (5 mL), 而后滴加TFA (8.98 g, 78.79 mmol, 5.83 mL, 40 eq), 于20 °C搅拌16 hr。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液 (70 mL) 中调节pH至5-6, 乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。有机相经水 (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤所得滤液浓缩后得粗品, 粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0-10:1) 分离纯化得化合物**B-1-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 7.63 (dd, $J=7.94, 1.44$ Hz, 4H), 7.40-7.50 (m, 6H), 4.83 (s, 2H), 1.13 (s, 9H)。LCMS: $m/z = 442.9$ $[M+H]^+$ 。

步骤7: 化合物**B-1-9**的合成

将**B-1-7** (0.02g, 45.11 μ mol, 1 eq) 溶解于乙腈 (0.5 mL) 中, 而后依次加入碳酸铯 (16.17 mg, 49.62 μ mol, 1.1 eq) 和**B-1-8** (11.24 mg, 67.66 μ mol, 1.5 eq), 升温至80 °C搅拌16 hr, 反应液浓缩得粗品, 经制备薄层色谱硅胶板 (石油醚:乙酸乙酯= 5:1) 纯化得**B-1-9**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.70 (s, 1 H), 7.67 (ddd, $J=12.38, 7.82, 1.31$ Hz, 4 H), 7.38-7.48 (m, 6H), 4.84-5.00 (m, 3H), 4.65- 4.75 (m, 1 H), 4.46-4.65 (m, 2H), 4.19 (dt, $J=9.07, 6.10$ Hz, 1H), 2.62-2.75 (m, 1 H), 2.17-2.29 (m, 1 H), 1.07-1.13 (m, 9 H)。LCMS: $m/z = 512.9$ $[M+H]^+$ 。

步骤8: 化合物**B-1-10**的合成

将乙醇钠 (13 mg, 191.04 μ mol, 3.77 eq) 溶解于乙醇 (0.5 mL), 而后依次加入巯基乙酸乙酯 (183.07 μ mol, 20 μ L, 3.62 eq) 和**B-1-9** (26 mg, 50.63 μ mol, 1 eq), 升温至80 °C搅拌20 hr。加1M 盐酸调节反应液的pH至2-3, 乙酸乙酯萃取水相 (5 mL*3), 有机相经饱和食盐水洗涤后浓缩, 得到的粗品经制备薄层色谱硅胶板 (石

油醚:乙酸乙酯= 5:1)分离纯化得**B-1-10**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 4 H), 7.37-7.47 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 4.03-4.71 (m, 7H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.15$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H)。LCMS: $m/z = 535.0$ [M+H]⁺。

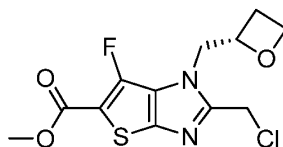
步骤9: 化合物**B-1-11**的合成

在干燥的反应瓶中, 将**B-1-10** (2 g, 3.15 mmol, 84.3% 纯度, 1 *eq*) 加入THF (20 mL), 加入三乙胺三氢氟酸盐 (15.77 mmol, 2.57 mL, 5 *eq*), 在20°C, 搅拌10小时。加入水 (30 mL) 稀释, 加乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 分液后收集有机相。所得有机相依次用饱和碳酸氢钠 (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤所得滤液减压浓缩。加入甲基叔丁基醚 (10 mL) 和乙酸乙酯 (1 mL) 搅拌, 过滤, 滤饼再次经甲基叔丁基醚 (10 mL) 洗涤, 所得滤饼减压浓缩得**B-1-11**。LCMS: $m/z = 297.1$ [M+1]⁺。

步骤10: 化合物**B-1**的合成

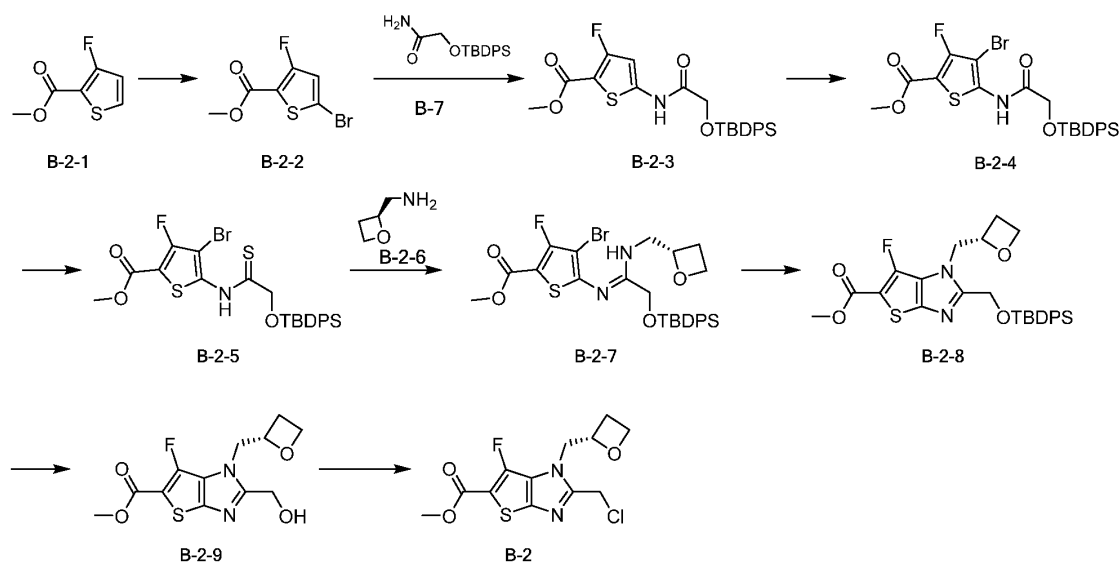
在干燥的反应瓶中, 加入**B-1-11** (0.8 g, 2.70 mmol, 1 *eq*)、二氯甲烷 (10 mL) 和三乙胺 (819.51 mg, 8.10 mmol, 1.13 mL, 3 *eq*), 置换氮气, 降温至0°C, 加入甲基磺酰氯 (463.86 mg, 4.05 mmol, 313.42 μ L, 1.5 *eq*), 20°C搅拌3小时。将反应液倒入水 (20 mL) 中淬灭, 加二氯甲烷 (20 mL*3) 萃取, 分液后收集有机相, 依次经饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯= 1:0至3:1) 纯化得**B-1**。LCMS: $m/z = 315.1$ [M+1]⁺。

参考例 2: 片段 **B-2**



B-2

合成路线:



步骤 1: 化合物 **B-2-2** 的合成

将**B-2-1** (2.00 g, 12.49 mmol, 1 *eq*)和无水四氢呋喃(100 mL)加入到反应瓶中, -40°C下加入二氯化镁(2,2,6,6-四甲基哌啶)锂盐 (1 M, 24.00 mL, 1.92 *eq*), 反应体系在-40°C下搅拌0.5小时, 加入四溴化碳 (4.14 g, 12.49 mmol, 1 *eq*), 反应体系在-40°C下搅拌0.5小时, 而后逐渐升温至20°C搅拌11小时。向反应液中加入盐酸 (0.5 M, 10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 所得有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤所得滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0-20:1) 分离纯化得到化合物**B-2-2**。LCMS: $m/z = 238.9$ $[M+1]^+$ 。

步骤2: 化合物**B-2-3**的合成

将**B-2-2** (1.70 g, 7.11 mmol, 1 *eq*)、**B-7** (2.23 g, 7.11 mmol, 1.0 *eq*) 和碳酸钾 (1.97 g, 14.22 mmol, 2 *eq*) 溶解于无水甲苯 (50 mL), 氮气氛围下加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.65 g, 709.82 μ mol, 0.10 *eq*) 和 Xantphos (0.82 g, 1.42 mmol, 0.2 *eq*), 而后升温至100°C搅拌12小时。将反应液过滤, 滤液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 所得有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0-4:1) 分离纯化得到**B-2-3**。LCMS: $m/z = 472.1$ $[M+1]^+$ 。

步骤3: 化合物**B-2-4**的合成

将**B-2-3** (2.60 g, 2.84 mmol, 51.53% 纯度, 1 *eq*) 和 NBS (1.00 g, 5.62 mmol, 1.98 *eq*) 溶解于无水 THF (50 mL), 反应体系 20°C 搅拌 12 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 所得有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0-10:1) 分离纯化得**B-2-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.65 (br s, 1 H), 7.66 (br d, $J = 6.78$ Hz, 4 H), 7.42 - 7.50 (m, 6 H), 4.31 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.19 (s, 9 H)。LCMS: $m/z =$

550.0 [M+1]⁺。

步骤4: 化合物**B-2-5**的合成

将**B-2-4** (1.80 g, 3.27 mmol, 1 eq)和劳森试剂(1.35 g, 3.34 mmol, 1.02 eq)溶解于无水二氧六环(30 mL), 反应体系在110°C下搅拌6小时。反应液冷却至室温, 浓缩得粗品。粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0-10:1)分离纯化得到化合物**B-2-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.18 (br s, 1 H), 7.66 (dd, *J*=7.91, 1.38 Hz, 4 H), 7.40 - 7.51 (m, 6 H), 4.60 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H)。LCMS: *m/z* = 566.0 [M+1]⁺。

步骤5: 化合物**B-2-7**的合成

将**B-2-5** (1.50 g, 2.65 mmol, 1 eq)、**B-2-6**(0.60 g, 6.89 mmol, 2.60 eq)和醋酸银 (0.90 g, 5.39 mmol, 276.07 μL, 2.04 eq)溶解于无水DMF (20 mL), 反应体系在20°C下搅拌16小时。反应液过滤, 滤液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0-5:1)分离纯化得到**B-2-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63 (br t, *J* = 5.65 Hz, 4 H), 7.39 - 7.52 (m, 6 H), 6.95 (br s, 1 H), 5.05 - 5.17 (m, 1 H), 4.68 - 4.78 (m, 1 H), 4.53 (dt, *J* = 9.22, 5.93 Hz, 1 H), 4.31 - 4.45 (m, 2 H), 3.77 - 3.88 (m, 4 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 1.10 (s, 9 H)。LCMS: *m/z* = 619.1 [M+1]⁺。

步骤6: 化合物**B-2-8**的合成

将**B-2-7** (0.80 g, 1.29 mmol, 1 eq)和*N,N'*-二甲基乙二胺 (0.16 g, 1.82 mmol, 195.36 μL, 1.41 eq)溶解于乙腈 (10 mL), 氮气氛围下加入碘化亚铜 (0.16 g, 840.12 μmol, 0.65 eq), 反应体系在80°C下搅拌10小时。将反应液过滤, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经制备薄层色谱硅胶板(石油醚:乙酸乙酯=3:1)分离纯化得到化合物**B-2-8**。LCMS: *m/z* = 539.2 [M+1]⁺。

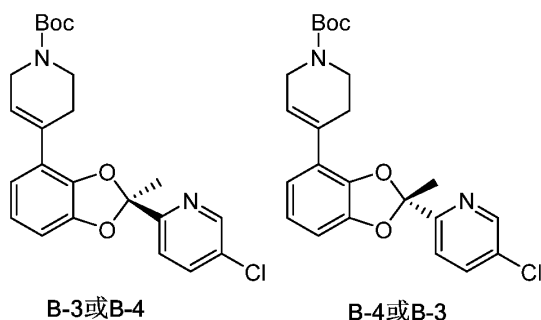
步骤7: 化合物**B-2-9**的合成

将**B-2-8** (0.40 g, 742.52 μmol, 1 eq)溶解于无水四氢呋喃 (5 mL), 而后加入四丁基氟化铵(1 M, 1.00 mL, 1.35 eq), 反应体系在20°C下搅拌1小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0-0:1)分离纯化得化合物**B-2-9**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.19 (qd, *J*=6.90, 2.89 Hz, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 2 H), 4.67 - 4.74 (m, 1 H), 4.40 - 4.56 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 2.78 - 2.89 (m, 1 H), 2.48 - 2.58 (m, 1 H)。LCMS: *m/z* = 301.1 [M+1]⁺。

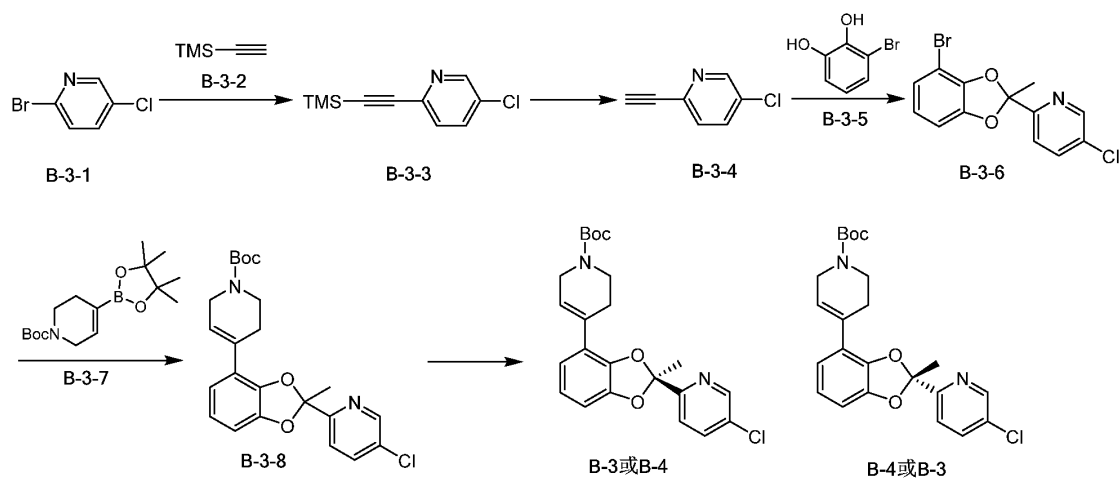
步骤8: 化合物**B-2**的合成

将**B-2-9** (30 mg, 99.90 μmol, 1 eq) 溶解于无水二氯甲烷(2 mL), 0°C(冰水浴)下加入甲基磺酰氯(261.89 μmol, 20.27 μL, 2.62 eq)和三乙胺(296.47 μmol, 41.27 μL, 2.97 eq), 反应体系在 20°C下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (0.5 mL) 淬灭反应, 浓缩得化合物 **B-2**。LCMS: *m/z*=318.8 [M+1]⁺。

参考例 3: 片段 B-3 和 B-4



合成路线:

步骤 1: 化合物 **B-3-3** 的合成

将**B-3-2** (519.64 mmol, 71.99 mL, 2 eq)、碘化亚酮(989.65 mg, 5.20 mmol, 0.02 eq)、双三苯基膦二氯化钾 (1.82 g, 2.60 mmol, 0.01 eq) 和**B-3-1** (50 g, 259.82 mmol, 1 eq)溶解于三乙胺(550 mL), 氮气氛围下60℃反应8小时。加入饱和食盐水(400 mL)稀释, 乙酸乙酯(400 mL*3)萃取, 分液后收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯= 1:0至20:1)分离纯化得**B-3-3**。LCMS: $m/z=210.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **B-3-4** 的合成

将氢氧化钾(6.29 g, 95.35 mmol, 85% 纯度, 1 eq)加入到**B-3-3** (20 g, 95.35 mmol, 1 eq)的甲醇溶液(400 mL)中, 25℃搅拌1小时。将反应液倒入500 mL饱和食盐水, 用乙酸乙酯(600 mL*3)萃取, 合并有机相。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液浓缩得**B-3-4**。LCMS: $m/z=138.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **B-3-6** 的合成

将十二羰基三钨(464.74 mg, 726.92 μ mol, 0.02 eq)、**B-3-5** (6.87 g, 36.35 mmol, 1 eq)和**B-3-4** (5 g, 36.35 mmol, 1 eq)溶解于甲苯(100 mL), 置换氮气三次后, 100℃反应16小时。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤(20 mL*3)。合并滤液, 减压浓缩得粗品。粗品经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:0~50:1)

得**B-3-6**。LCMS: $m/z=326.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤4: 化合物**B-3-8**的合成

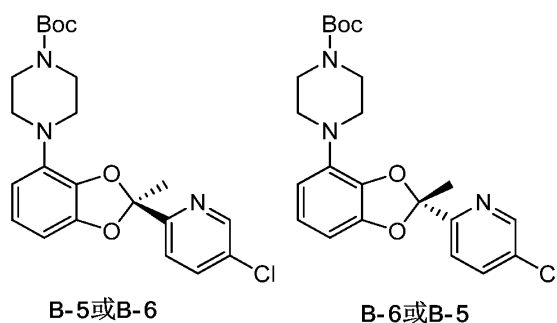
将**B-3-6** (4.5 g, 13.78 mmol, 1 *eq*)、**B-3-7** (6.39 g, 20.67 mmol, 1.5 *eq*)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(2.02 g, 2.76 mmol, 0.2 *eq*)和碳酸钾(7.62 g, 55.12 mmol, 4 *eq*)溶解于二氧六环(100 mL)/水(10 mL)中, 氮气置换三次后 90°C反应12小时。将反应液倒入水(200 mL)中, 乙酸乙酯(300 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0~10: 1)分离纯化得**B-3-8**。LCMS: $m/z=373.1$ $[M-55]^+$ 。

步骤5: 化合物**B-3**和**B-4**的合成

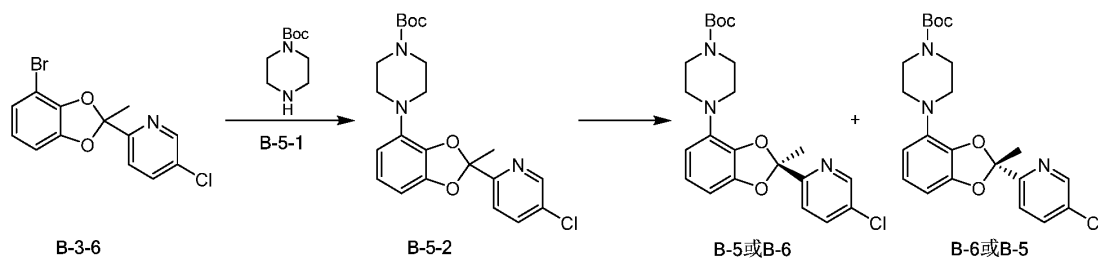
B-3-8用制备 SFC【柱型号: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm*10 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为乙醇 (0.1%氨水); 梯度 (B%): 35%-35%】分离纯化得到化合物**B-3**和化合物**B-4**。

经 SFC 检测【柱型号: Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为乙醇 (0.1%异丙胺); 梯度 (B%): 5%-50%】得到: 化合物**B-3**的保留时间为 0.920min, e.e.值为 100%; 化合物**B-4**的保留时间为 1.197min, e.e.值为 98.4%。

参考例 4: 片段 **B-5** 和 **B-6**



合成路线:



步骤1: 化合物**B-5-2**的合成

将**B-3-6** (1.6 g, 4.90 mmol, 1 *eq*)、**B-5-1** (1.31 g, 5.88 mmol, 1.2 *eq*)和碳酸铯 (4.79 g, 14.70 mmol, 3 *eq*)加入甲苯 (16 mL), 置换氮气后, 再加入醋酸钯 (55.00 mg, 244.97 μ mol, 0.05 *eq*)和 BINAP (213.55 mg, 342.96 μ mol, 0.07 *eq*)。反应升温至 100°C, 搅拌 10 小时。反应中加入水 (20mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃

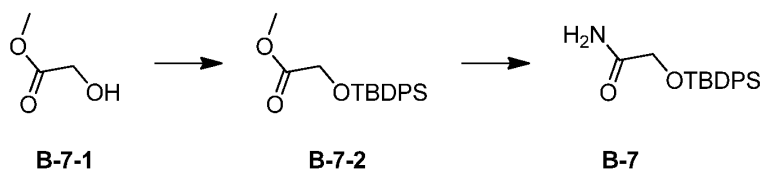
取, 分液后收集有机相, 有机相经饱和食盐水 (20mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 所得滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 5:1) 纯化得 **B-5-2**。LCMS: $m/z=432.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **B-5** 和 **B-6** 的合成

B-5-2 用制备 SFC 【柱型号: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm*10 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇 (中性); 梯度 (B%): 35%-35%】分离纯化得到化合物 **B-5** 和化合物 **B-6**。

经 SFC 检测 【柱型号: Chiralpak (IG-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇 (0.1%异丙胺); 梯度 (B%): 5%-50%】得到: 化合物 **B-5** 的保留时间为 1.015min, e.e.值为 99.5%; 化合物 **B-6** 的保留时间为 1.134min, e.e.值为 99.6%。

参考例 5: 片段 **B-7**



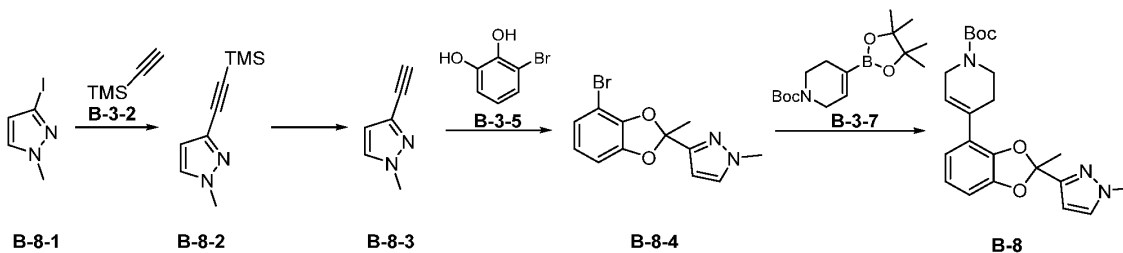
步骤 1: 化合物 **B-7-2** 的合成

将 **B-7-1** (10.00 g, 111.02 mmol, 1 *eq*)、叔丁基二苯基氯硅烷 (36.62 g, 133.22 mmol, 34.22 mL, 1.2 *eq*) 和咪唑 (8.92 g, 131.00 mmol, 1.18 *eq*) 溶解于无水 DMF (150.00 mL), 反应体系在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。反应液浓缩得粗品, 加入乙酸乙酯 (200mL) 溶解, 依次用水 (200mL*2), 饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0-10:1) 分离纯化得到化合物 **B-7-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.69 (dd, $J = 7.88, 1.38$ Hz, 4 H), 7.37 - 7.45 (m, 6 H), 4.26 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 1.10 (s, 9 H)。

步骤 2: 化合物 **B-7** 的合成

在干燥的反应瓶中, 将 **B-7-2** (220 g, 669.76 mmol, 1 *eq*) 加入到氨甲醇 (7 M, 1.58 L, 16.5 *eq*), 50 $^{\circ}$ C 搅拌 10 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0-3:1) 分离纯化得化合物 **B-7**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.64 (dd, $J = 7.91, 1.63$ Hz, 4 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.11 (br s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 1.02 (s, 9 H)。

参考例 6: 片段 **B-8**



步骤 1: **B-8-2** 的合成

将 **B-8-1** (8.8 g, 42.31 mmol, 1 *eq*) 溶解于乙腈 (88.0 mL) 中, 而后依次加入三乙胺 (35.3 mL)、碘化亚酮 (161.15 mg, 0.85 mmol, 0.02 *eq*)、双三苯基膦二氯化钯 (0.3 g, 0.42 mmol, 0.01 *eq*) 和 **B-3-2** (59.23 mmol, 8.21 mL, 1.4 *eq*), 氮气氛围下 75°C 反应 3 小时。加入饱和食盐水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (80 mL*3) 萃取, 分液后收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 10:1) 得 **B-8-2**。LCMS: $m/z = 179.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **B-8-3** 的合成

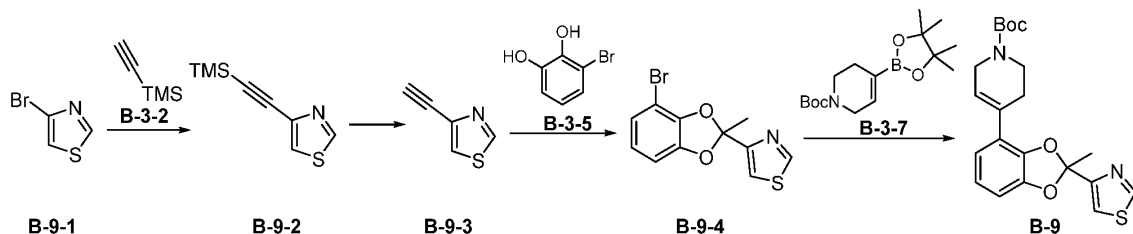
将 **B-8-2** (6.5 g, 36.45 mmol, 1 *eq*) 溶解于四氢呋喃 (60.0 mL) 中, 加入氢氧化钾 (2.05 g) 的水 (10.0 mL) 溶液, 25°C 搅拌 12 小时。70 mL 饱和食盐水稀释反应液, 乙酸乙酯 (70 mL*2) 萃取, 合并有机相, 70 mL 水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩得到 **B-8-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.06 (s, 1 H)。

步骤 3: 化合物 **B-8-4** 的合成

将 **B-8-3** (2.6 g, 24.50 mmol, 1 *eq*) 和 **B-3-5** (4.17 g, 22.05 mmol, 0.9 *eq*) 溶解于甲苯 (30.0 mL) 中, 氮气氛围下加入十二羰基三钌 (313.26 mg, 0.49 mmol, 0.02 *eq*), 100°C 反应 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (100 mL*2)。合并滤液, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 4:1) 得到 **B-8-4**。LCMS: $m/z=295.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **B-8** 的合成

将 **B-8-4** (7.2 g, 24.40 mmol, 1 *eq*)、**B-3-7** (9.05 g, 29.28 mmol, 1.2 *eq*) 和碳酸钠 (10.34 g, 97.58 mmol, 4 *eq*) 溶解于二氧六环 (70 mL)/水 (30 mL) 中, 氮气氛围下加入四三苯基膦钯 (1.41 g, 1.22 mmol, 0.05 *eq*), 100°C 反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (70 mL*3)。所得滤液经 70 mL 水洗, 而后减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 4:1) 得到 **B-8**。LCMS: $m/z=420.0$ $[M+23]^+$ 。

参考例 7: 片段 **B-9**步骤 1: **B-9-2** 的合成

将 **B-9-1** (6.94 g, 42.31 mmol, 1 *eq*) 溶解于乙腈 (88.0 mL) 中, 而后依次加入三乙胺 (35.3 mL)、碘化亚酮

(161.15 mg, 0.85 mmol, 0.02 eq)、双三苯基膦二氯化钯(0.3 g, 0.42 mmol, 0.01 eq)和**B-3-2** (59.23 mmol, 8.21 mL, 1.4 eq), 氮气氛围下75°C反应3小时。加入饱和食盐水(80 mL)稀释, 乙酸乙酯(80 mL*3)萃取, 分液后收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1:0至15:1)得**B-9-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.06 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 0.20 (s, 9 H)。LCMS: *m/z* = 181.8 [M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 **B-9-3** 的合成

将**B-9-2** (6.61 g, 36.45 mmol, 1 eq)溶解于四氢呋喃(60.0 mL)中, 加入氢氧化钾(2.05 g)的水(10.0 mL)溶液, 25°C搅拌12小时。70 mL饱和食盐水稀释反应液, 乙酸乙酯(70 mL*2)萃取, 合并有机相, 70 mL水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩得到**B-9-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.15 (s, 1 H)。

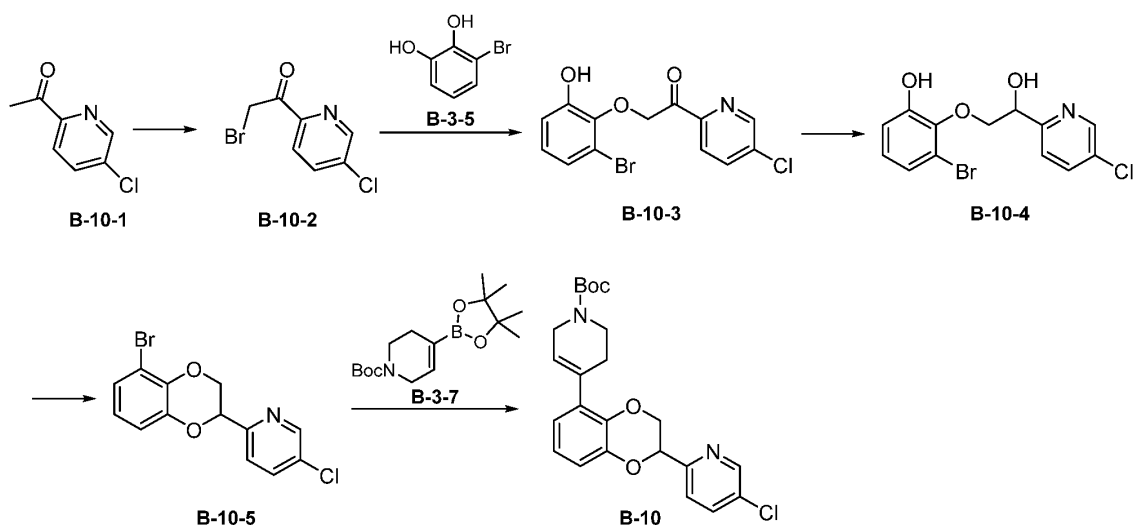
步骤 3: 化合物 **B-9-4** 的合成

将**B-9-3** (2.67 g, 24.50 mmol, 1 eq)和**B-3-5** (4.17 g, 22.05 mmol, 0.9 eq)溶解于甲苯(30.0 mL)中, 氮气氛围下加入十二羰基三钨(313.26 mg, 0.49 mmol, 0.02 eq), 100°C反应 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤(100 mL*2)。合并滤液, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 6:1)得到**B-9-4**。LCMS: *m/z*=298.1 [M+1]⁺。

步骤 4: 化合物 **B-9-5** 的合成

将**B-9-4** (7.3 g, 24.40 mmol, 1 eq)、**B-3-7** (9.05 g, 29.28 mmol, 1.2 eq)和碳酸钠 (10.34 g, 97.58 mmol, 4 eq)溶解于二氧六环(70 mL)/水(30 mL)中, 氮气氛围下加入四三苯基膦钯(1.41 g, 1.22 mmol, 0.05 eq), 100°C反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤(70 mL*3)。所得滤液经 70 mL 水洗, 而后减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 6:1)得到**B-9-5**。LCMS: *m/z*=401.2 [M+1]⁺。

参考例 8: 片段 **B-10**



步骤 1: **B-10-2** 的合成

将 **B-10-1** (20 g, 128.55 mmol, 1 eq) 溶于 THF (200 mL) 中, 置换氮气。然后将苯基三甲基三溴化铵 (50.74 g, 134.98 mmol, 1.05 eq) 加到反应瓶中。逐渐升温至 50°C 搅拌 12hr。反应液经水 (50 mL) 淬灭, 然后加入乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 收集有机相。有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。粗品中加入石油醚: 乙酸乙酯=10:1 (150 mL) 在 25°C 搅拌 1hr。过滤, 收集滤饼, 干燥得到化合物 **B-10-2**, 直接进行下一步反应。LCMS: $m/z=234.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 2: **B-10-3** 的合成

将 **B-10-2** (13.70 g, 72.50 mmol, 1 eq) 溶于无水 DMF (170 mL), 加入碳酸钾 (10.02 g, 72.50 mmol, 1 eq), 25°C 搅拌 18hr。反应液用乙酸乙酯 (170 mL) 稀释, 然后依次用水 (170 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (170 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩。粗产品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=50:1 至 10:1) 纯化得 **B-10-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=2.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 1H), 4.40 (s, 2H)。LCMS: $m/z=342.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 3: **B-10-4** 的合成

将 **B-10-3** (13 g, 37.95 mmol, 1 eq) 溶于 EtOH (260 mL), 置换氮气, 将 NaBH₄ (2.87 g, 75.90 mmol, 2 eq) 加到反应瓶中, 25°C 搅拌 2hr。反应液经饱和氯化铵水溶液 (300 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (300 mL*2) 萃取, 收集有机相, 有机相经饱和氯化钠水溶液 (300 mL) 洗涤, 然后有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗产品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=100:1 至 10:1) 纯化得 **B-10-4**。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.31 - 9.59 (m, 1H), 8.57 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=2.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d,

$J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 4.97 (dd, $J = 4.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 4.3, 10.1$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 6.6, 10.0$ Hz, 1H)。LCMS: $m/z = 344.0$ $[M+1]^+$ 。

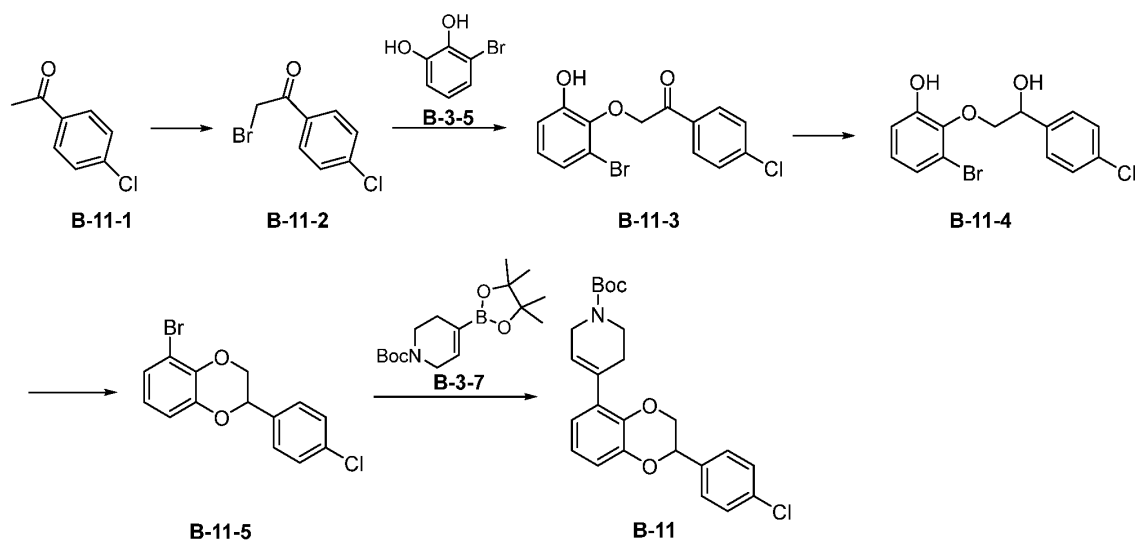
步骤 4: B-10-5 的合成

在干燥的反应瓶中, 加入化合物 **B-10-4** (3 g, 8.71 mmol, 1 eq), 三苯基膦 (4.57 g, 17.41 mmol, 2 eq) 和四氢呋喃(60 mL), 置换氮气。降温至 0°C, 加入 DIAD (3.52 g, 17.41 mmol, 2 eq) 的四氢呋喃(15 mL)溶液, 20°C 搅拌 12hr。在体系中加入水 (100 mL) 淬灭反应, 然后加入次氯酸钠溶液 (10 mL) 搅拌 10 分钟。乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 分液后合并有机相。用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗产品经柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯= 100:1 至 10:1) 纯化得 **B-10-5**。LCMS: $m/z = 326.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 5: B-10 的合成

在干燥的反应瓶中, 依次加入化合物 **B-10-5** (1 g, 3.06 mmol, 1 eq), **B-3-7** (2.84 g, 9.19 mmol, 3 eq), 1,4-二氧六环(25 mL), H₂O (5 mL), 碳酸钠 (973.66 mg, 9.19 mmol, 3 eq)和 Pd(PPh₃)₄ (353.84 mg, 306.21 μmol, 0.1 eq), 置换氮气, 90°C 搅拌 10hr。在体系中加入水 (50 mL) 淬灭反应, 然后加入次氯酸钠水溶液 (10 mL) 搅拌 10 分钟, 然后加入乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 分液后合并有机相。用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯= 100:1 至 10:1) 纯化得 **B-10**。LCMS: $m/z = 451.2$ $[M+23]^+$ 。

参考例 9: 片段 B-11



步骤 1: B-11-2 的合成

将化合物 **B-11-1** (29 g, 187.59 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (290 mL) 中, 置换氮气。然后将苯基三甲基三溴化铵 (74.05 g, 196.97 mmol, 1.05 eq) 加到反应瓶中。逐渐升温至 50°C 搅拌 12hr。反应液经水 (500

mL) 淬灭, 然后加入乙酸乙酯 (500 mL*2) 萃取, 收集有机相。有机相经饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 然后有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。粗品中加入石油醚: 乙酸乙酯=10:1 (150 mL) 在 25°C 搅拌 1hr。过滤, 收集滤饼, 干燥得到 **B-11-2**, 直接进行下一步反应。LCMS: $m/z=233.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: **B-11-3** 的合成

将 **B-11-2** (10 g, 42.83 mmol, 1 eq) 和 **B-3-5** (8.09 g, 42.83 mmol, 1 eq) 溶于无水 DMF (100 mL), 加入碳酸钾 (5.92 g, 42.83 mmol, 1 eq), 25°C 搅拌 18hr。反应液用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 然后依次用水 (10 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩。粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 20:1) 纯化得 **B-11-3**。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.27 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H)。LCMS: $m/z=341.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3: **B-11-4** 的合成

将化合物 **B-11-3** (6 g, 17.57 mmol, 1 eq) 溶于 EtOH (120 mL) 中, 置换氮气, 将硼氢化钠 (1.33 g, 35.13 mmol, 2 eq) 加到反应瓶中, 25°C 搅拌 2hr。反应液经饱和氯化铵水溶 (120 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 收集有机相, 有机相经饱和氯化钠水溶液 (200 mL) 洗涤, 然后有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩。粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=100:1 至 10:1) 纯化得 **B-11-4**。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.97 - 9.68 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.10 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.30 - 6.09 (m, 1H), 4.98 (dd, $J=4.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=4.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=7.3, 10.0$ Hz, 1H)。LCMS: $m/z=343.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4: **B-11-5** 的合成

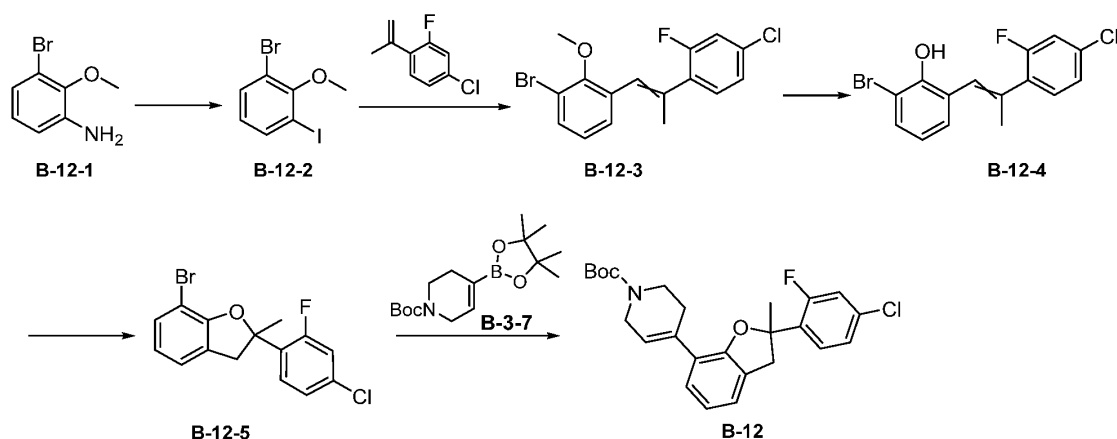
将 **B-11-4** (1 g, 2.91 mmol, 1 eq) 和三苯基膦 (1.53 g, 5.82 mmol, 2 eq) 溶解于 THF (20 mL), 置换氮气, 降温至 0°C, 然后将偶氮二羧酸二异丙酯 (1.18 g, 5.82 mmol, 2 eq) 的 THF (5 mL) 溶液缓慢滴加到反应瓶中, 20°C 搅拌 10 hr。反应液加水 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1 至 10:1) 纯化得 **B-11-5**。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.52 (s, 4H), 7.18 (dd, $J=1.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=1.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 5.33 (dd, $J=2.4, 8.3$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=2.4, 11.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=8.3, 11.4$ Hz, 1H)。LCMS: $m/z=325.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤 5: **B-11** 的合成

将 **B-11-5** (720 mg, 2.21 mmol, 1 eq) 和化合物 **B-3-7** (2.05 g, 6.63 mmol, 3 eq) 溶解于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和 H_2O (4 mL), 而后依次加入碳酸钠 (703.15 mg, 6.63 mmol, 3 eq) 和四三苯基膦钯 (255.54 mg, 221.14 μ mol, 0.1 eq), 置换氮气, 90°C 搅拌 10hr。反应液中加入水 (20 mL) 稀释反应液, 然后加入乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 所得有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗

品。粗品经柱层析分离（石油醚:乙酸乙酯=100:1 至 20:1）纯化得 **B-11**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.50 (s, 4H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 5.92 - 5.77 (m, 1H), 5.27 (dd, *J* = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 2.5, 11.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (br s, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。LCMS: *m/z* = 450.2 [M+Na]⁺。

参考例 10: 片段 B-12



步骤 1: B-12-2 的合成

将 **B-12-1** (15 g, 74.24 mmol, 1 *eq*) 溶解于水(113 mL)和盐酸(75 mL), 搅拌均匀。0°C 下, 向体系中滴加亚硝酸钠(6.15 g, 89.09 mmol, 1.2 *eq*)的水(75 mL)溶液, 搅拌 0.5 h 至完全溶解。体系中加入碘化钾(24.65 g, 148.48 mmol, 2 *eq*)的水(150 mL)溶液, 0°C 环境下搅拌 4 hr。加入 200mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相经饱和亚硫酸钠 200mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离（石油醚: 乙酸乙酯=1: 0 - 10:1）纯化得 **B-12-2**。LCMS: *m/z* = 313.0 [M+1]⁺。

步骤 2: B-12-3 的合成

将 **B-12-2** (20.8 g, 66.47 mmol, 1 *eq*)、4-氯-2-氟-1-异丙烯基苯(13.84 g, 81.09 mmol, 1.22 *eq*)、碳酸铯(64.97 g, 199.41 mmol, 3 *eq*)和氯[(三-叔丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钾 (II) (3.41 g, 6.65 mmol, 0.1 *eq*) 溶解于甲苯(125 mL), 氮气置换三次, 体系 120°C 搅拌 16 hr。体系用 (100mL×3) 乙酸乙酯和 100mL 水洗涤, 有机相经饱和和无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离（石油醚）纯化得 **B-12-3**。LCMS: *m/z* = 355.0 [M+1]⁺。

步骤 3: B-12-4 的合成

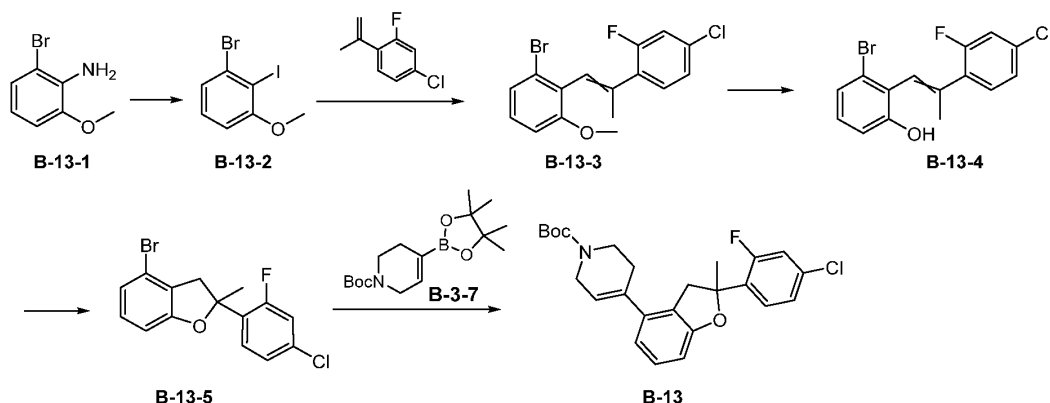
将 **B-12-3** (2.85 g, 8.01 mmol, 1 *eq*) 溶解于 DCM (20 mL), 而后加入三溴化硼 (6.02 g, 24.04 mmol, 2.32 mL, 3 *eq*), 20°C 反应 2 hr。将体系缓慢加入 200mL 水中, 分液, 有机相经 (200mL×3) 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品 **B-12-4**。未纯化直接进行下一步反应。LCMS: *m/z* = 341.0 [M+1]⁺。

步骤 4: **B-12-5** 的合成

将 **B-12-4** (2.96 g, 8.67 mmol, 1 *eq*) 溶解于甲酸 (30 mL), 升温至 120°C 反应 16 hr。体系中加入 40 mL 水和 40 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚) 纯化得到 **B-12-5**。LCMS: $m/z = 341.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 5: **B-12** 的合成

将 **B-12-5** (1.1 g, 3.22 mmol, 1 *eq*) 和 **B-3-7** (1.05 g, 3.38 mmol, 1.05 *eq*) 溶解于 1,4-二氧六环 (22 mL) 和水 (2.2 mL), 而后依次加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (117.81 mg, 161.00 μ mol, 0.05 *eq*) 和碳酸钾 (890.08 mg, 6.44 mmol, 2 *eq*), 体系氮气置换三次, 升温至 120°C 反应 16 hr。向体系中加入 30 mL 的水和 30 mL 的乙酸乙酯, 所得有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤所得滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 0~5:1) 纯化得 **B-12**。LCMS: $m/z = 444.2$ $[M+1]^+$ 。

参考例 11: 片段 **B-13**步骤 1: **B-13-2** 的合成

将 **B-13-1** (20 g, 98.99 mmol, 1 *eq*) 溶解于水 (150 mL) 和盐酸 (100 mL), 搅拌均匀。0°C 下, 向体系中加入亚硝酸钠 (8.20 g, 118.78 mmol, 1.2 *eq*) 的水 (100 mL) 溶液, 搅拌 0.5 h 至完全溶解。体系中加入碘化钾 (32.86 g, 197.97 mmol, 2 *eq*) 的水 (200 mL) 溶液, 0°C 环境下搅拌 4 hr。加入 200 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相经饱和亚硫酸钠 200 mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 0-10:1) 纯化得 **B-13-2**。LCMS: $m/z = 313.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 2: **B-13-3** 的合成

将 **B-13-2** (26, 83.09 mmol, 1 *eq*)、4-氯-2-氟-1-异丙烯基苯 (17.29 g, 101.36 mmol, 1.22 *eq*)、二三苯基膦二氯化钯 (5.83 g, 8.31 mmol, 0.1 *eq*) 和醋酸钠 (20.45 g, 249.26 mmol, 3 *eq*) 溶解于 DMF (420 mL), 氮气置换三次, 体系 120°C 搅拌 16 hr。体系用 (400 mL) 乙酸乙酯和 400 mL 水洗涤, 有机相经饱和无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚) 纯化得 **B-13-3**。LCMS: $m/z = 355.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 3: **B-13-4** 的合成

将 **B-13-3** (4.65 g, 13.08 mmol, 1 *eq*) 溶解于 DCM (93 mL), 而后加入三溴化硼 (9.83 g, 39.23 mmol, 3.78 mL, 3 *eq*), 25°C 反应 3 hr。将体系缓慢加入 110 mL 水中, 分液, 有机相经 (100mL×3) 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品 **B-13-4**。体系未纯化直接进行下一步反应。LCMS: $m/z=341.0$ $[M+1]^+$ 。

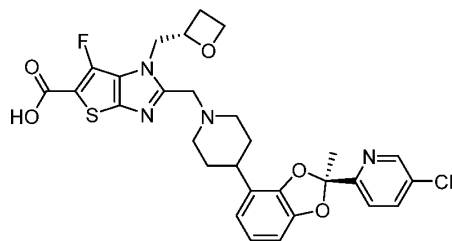
步骤 4: **B-13-5** 的合成

将 **B-13-4** (4.7 g, 13.76 mmol, 1 *eq*) 溶解于甲酸 (47 mL), 升温至 110°C 反应 16 hr。体系中加入 50mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 加入 1M 的氢氧化锂调至 pH~7, 分层。分液, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚) 纯化得到 **B-13-5**。LCMS: $m/z=341.0$ $[M+1]^+$ 。

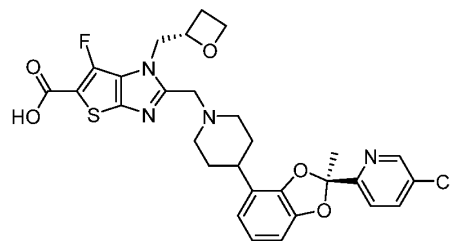
步骤 5: **B-13** 的合成

将 **B-13-5** (2.9 g, 8.49 mmol, 1 *eq*) 和 **B-3-7** (2.63 g, 8.49 mmol, 1 *eq*) 溶解于 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (3.0 mL), 而后依次加入 [1,1'-双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (310.59 mg, 424.50 μ mol, 0.05 *eq*) 和碳酸钾 (2.35 g, 16.98 mmol, 2 *eq*), 体系氮气置换三次, 升温至 120°C 反应 16hr。向体系中加入 40mL 的水和 40mL 的乙酸乙酯, 所得有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤所得滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 0~5:1) 纯化得 **B-13**。LCMS: $m/z=444.2$ $[M+1]^+$ 。

实施例 1



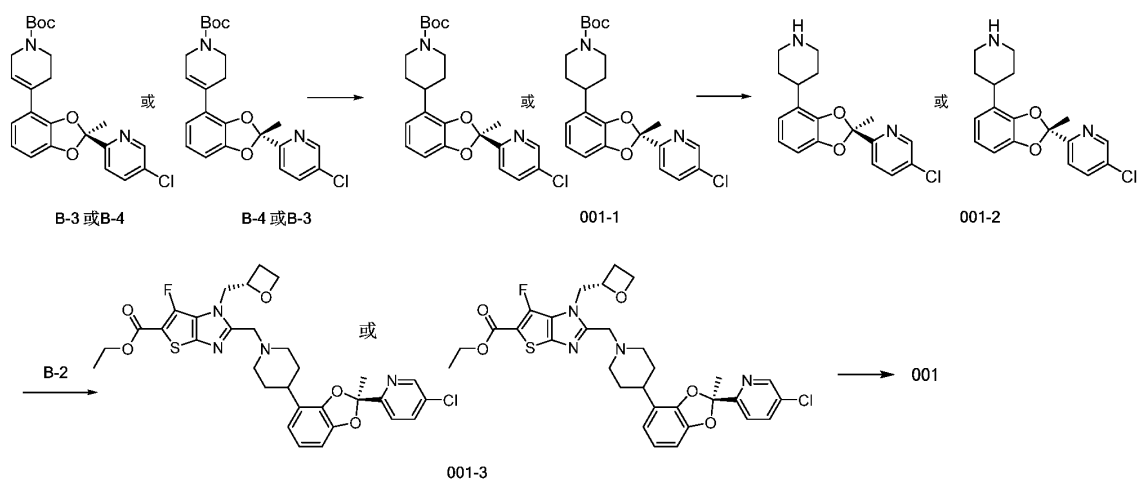
001或001'



001'或001

合成路线:

38



步骤 1: 化合物 **001-1** 的合成

在干燥的反应瓶中, 依次加入**B-3** (0.3 g, 699.45 μmol , 1 *eq*)、甲醇(6 mL)和三苯基膦氯化铯(64.71 mg, 69.95 μmol , 0.1 *eq*)。氢气氛围下, (60°C, 50 psi) 搅拌12小时。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用甲醇 (3 mL*3) 洗涤, 所得滤液浓缩得粗品**001-1**。LCMS: $m/z = 431.1 [M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **001-2** 的合成

将三氟乙酸(2.33 g, 20.42 mmol, 1.51 mL, 20 *eq*)加入到**001-1** (440 mg, 1.02 mmol, 1 *eq*) 的二氯甲烷(4 mL)溶液中, 25°C反应15分钟。反应液直接浓缩得到粗品**001-2**的三氟乙酸盐。LCMS: $m/z = 331.1 [M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **001-3** 的合成

在干燥的反应瓶中加入 **001-2** (50.00 mg, TFA 盐粗品)、**B-2** (38.54 mg, 120.92 μmol , 0.8 *eq*)、碳酸钾 (83.56 mg, 604.60 μmol , 4.00 *eq*)和乙腈(2 mL), 升温至 60°C搅拌 10 小时。加水 (10 mL) 稀释反应液, 乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 分液后收集有机相, 依次经饱和食盐水 (10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品 **001-3**。LCMS: $m/z = 627.1 [M+1]^+$ 。

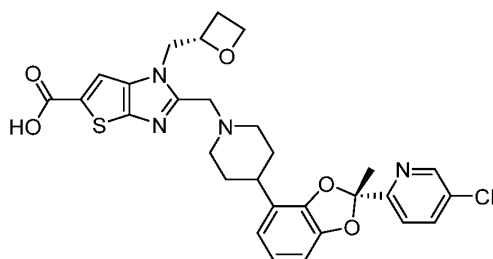
步骤 4: 化合物 **001** 的合成

在反应瓶中, 依次加入 **001-3** (80 mg, 130.48 μmol , 1 *eq*)、甲醇(1 mL)、四氢呋喃(1 mL)、水(1 mL)和一水合氢氧化锂(16.43 mg, 391.45 μmol , 3 *eq*), 20°C搅拌 6 小时。反应液减压浓缩后经制备高效液相色谱 (方法: 色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ; 流动相: [水(氨水+碳酸氢铵)-乙腈]; B(乙腈)%: 10%-45%) 纯化, 得化合物 **001**。手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-G (Waters UPCC with PDA); 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相 A:超临界二氧化碳, B:甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%) 显示化合物 **001** 的保留时间 1.422 分钟, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ppm 8.67 - 8.56 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.68 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 - 6.72 (m, 3H), 5.27 - 5.22 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 3H), 4.50 - 4.43 (m, 1H),

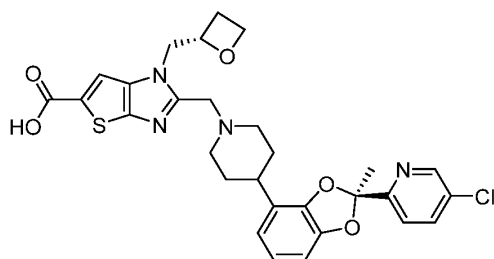
4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.64 - 2.50 (m, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 6H)。LCMS: $m/z = 599.1$ $[M+1]^+$ 。

以化合物 **B-4** 为原料, 参照实施例 1 步骤 1~4 的合成方法, 合成得到化合物 **001'**。经手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-G (Waters UPCC with PDA); 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相 A:超临界二氧化碳, B:甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%) 显示化合物 **001'** 的保留时间 1.030 分钟, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.72 - 8.51 (m, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 - 6.66 (m, 4H), 5.29 - 5.15 (m, 2H), 4.50 - 4.35 (m, 3H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 3H)。LCMS: $m/z = 599.1$ $[M+1]^+$ 。

实施例 2

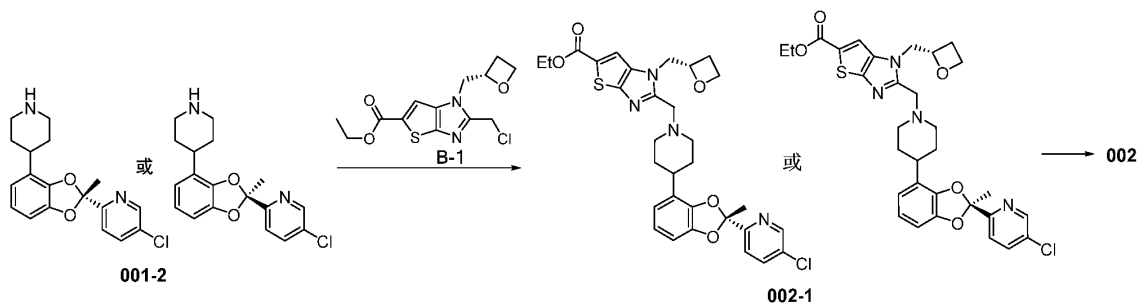


002或**002'**



002'或**002**

合成路线:



步骤 1: 化合物 **002-1** 的合成

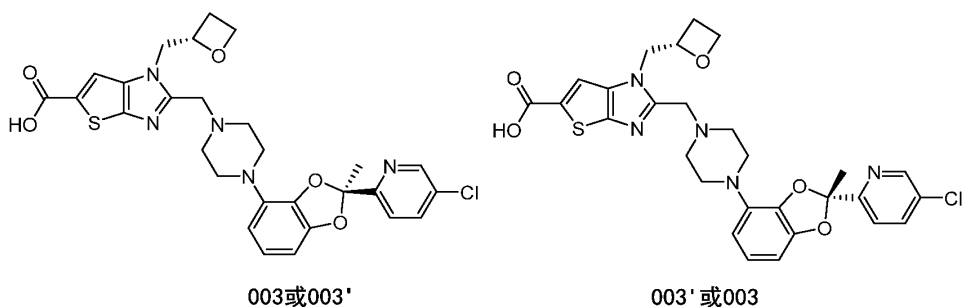
在干燥的反应瓶中加入 **001-2** (46.00 mg, 139.05 μ mol, 1 eq)、**B-1** (43.77 mg, 139.05 μ mol, 1 eq)、碳酸钾 (76.87 mg, 556.21 μ mol, 4 eq) 和乙腈 (2 mL), 升温至 60°C 搅拌 10 小时。加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 分液后收集有机相, 依次经饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品。粗品经制备薄层色谱板分离 (PE:EA=1:0-2:1) 纯化得 **002-1**。LCMS: $m/z = 609.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **002** 的合成

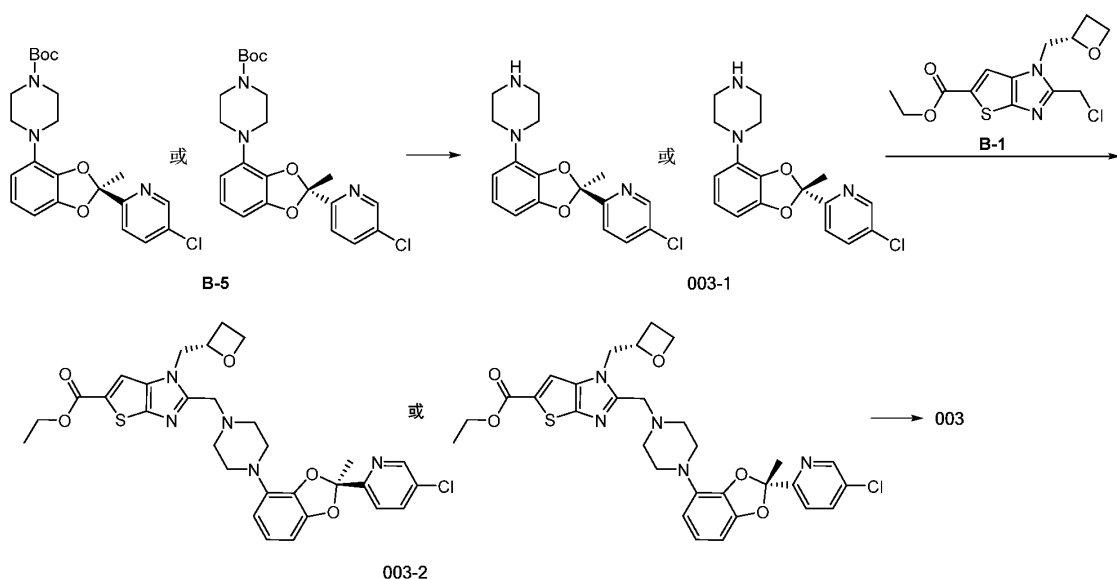
在干燥的反应瓶中,依次加入 **002-1** (27.00 mg, 44.33 μmol , 1 *eq*)、甲醇(0.5 mL)、四氢呋喃(0.5 mL)、水(0.5 mL) 和一水合氢氧化锂(5.58 mg, 132.98 μmol , 3 *eq*), 置换氮气, 20°C搅拌 6 小时。反应液减压浓缩, 通过制备高效液相色谱(方法: 色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ;流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈];B(乙腈)%: 15%-45%)纯化得化合物 **002**。手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC with SQ Detector 2); 色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相 A:超临界二氧化碳, B:甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%) 显示化合物 **002** 的保留时间 1.264 分钟, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 3H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 3H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.11 (br s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (br s, 2H), 1.65 (s, 1H)。LCMS: m/z = 581.1 [M+1]⁺。

以化合物 **B-4** 为原料, 参照实施例 1 步骤 1~2、及实施例 2 步骤 1~2 的合成方法, 合成得到化合物 **002'**。手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC with SQ Detector 2); 色谱柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相 A:超临界二氧化碳, B:甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%) 显示化合物 **002'**的保留时间 1.246 分钟, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 4H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.27 (br d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.46 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.09 (s, 4H), 1.99 - 1.98 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H)。LCMS: m/z = 581.1 [M+1]⁺。

实施例 3



合成路线:



步骤 1: 物 **003-1** 的合成

将 **B-5** (100 mg, 231.53 μmol , 1 *eq*) 溶解于二氯甲烷 (1 mL), 而后加入三氟乙酸 (0.2 mL), 20°C 条件下搅拌 1 小时。反应液直接减压浓缩得到 **003-1** 的三氟乙酸盐粗品, 直接用于下一步。LCMS: $m/z = 332.1$ $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **003-2** 的合成

在干燥的反应瓶中, 依次加入 **003-1** (77.00 mg, 三氟乙酸盐粗品), **B-1** (54.37 mg, 172.72 μmol , 1 *eq*), 碳酸钾 (143.23 mg, 1.04 mmol, 6 *eq*) 和乙腈 (2 mL), 升温至 60°C, 搅拌 10 小时。反应中加入水 (10 mL), 加乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 分液后收集有机相, 有机相用饱和食盐水溶液 (10 mL*3) 洗涤后经无水硫酸钠干燥, 后减压浓缩得到粗品。粗品经薄层层析硅胶板 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 分离纯化, 得到 **003-2**。LCMS: $m/z = 610.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

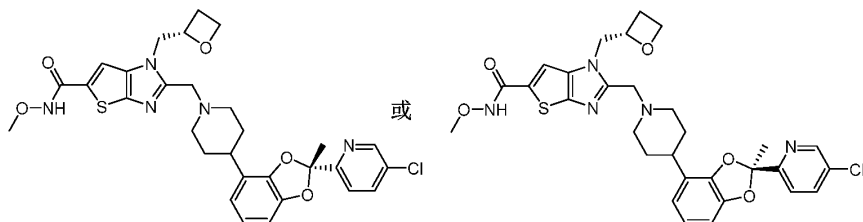
步骤 3: 化合物 **003** 的合成

将 **003-2** (60 mg, 98.34 μmol , 1 *eq*) 溶解于四氢呋喃 (0.5 mL)、甲醇 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL), 而后加入一水合氢氧化锂 (12.38 mg, 295.02 μmol , 3 *eq*), 反应在 20°C 搅拌 6 小时。反应液减压浓缩所得粗品通过制备高效液相色谱纯化得到 **003**。方法: 色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ; 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; B(乙腈)%: 30%-60%。手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC with SQ Detector 2); 色谱柱: Chiralpak IG-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相 A: 超临界二氧化碳, B: 甲醇(0.1%异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5% 升高到 50% 并保持 1 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50% 降低到 5%) 显示保留时间 1.856 分钟, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.4$, 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 0.6$, 8.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 1H), 6.56 - 6.41 (m, 2H), 5.22 (br dd, $J = 2.6$, 7.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.43 (td, $J = 6.0$, 9.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.20

(br s, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 4H), 2.48 (tdd, $J = 7.2, 9.1, 11.4$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。LCMS: $m/z = 582.1$ $[M+1]^+$ 。

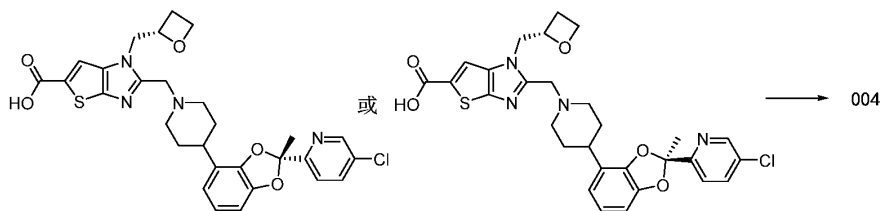
以化合物 **B-6** 为原料, 参照实施例 3 步骤 1~3 的合成方法, 合成得到化合物 **003'**。手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC with SQ Detector 2); 色谱柱: Chiralpak IG-3, 50×4.6 mm I.D., $3 \mu\text{m}$; 流动相 A: 超临界二氧化碳, B: 甲醇 (0.1% 异丙胺); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5% 升高到 50% 并保持 1 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50% 降低到 5%) 显示保留时间 1.730 分钟, ee 为 100%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.0, 13.3$ Hz, 2H), 5.22 (dq, $J = 2.8, 7.1$ Hz, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.43 (td, $J = 5.9, 9.1$ Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.19 (br s, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.71 (br d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.48 (tdd, $J = 7.2, 9.1, 11.3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。LCMS: $m/z = 581.1$ $[M+1]^+$ 。

实施例 4



004

合成路线:

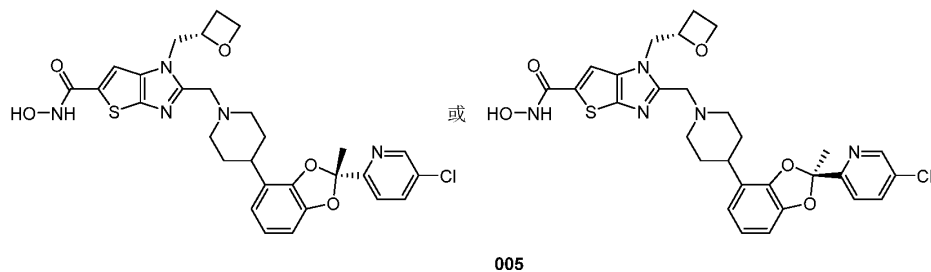


002

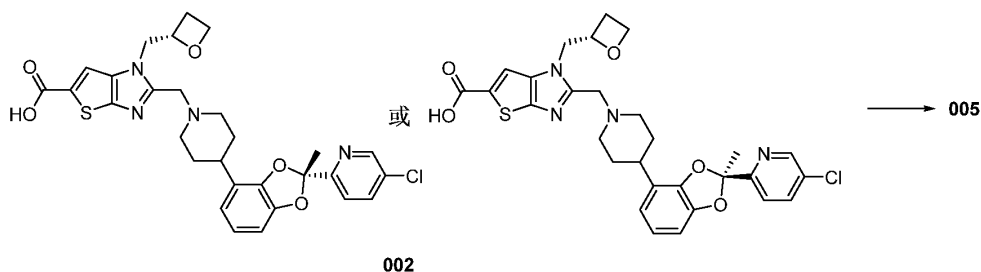
在干燥的反应瓶中, 依次加入 **002** (150 mg, 0.26 mmol, 1 eq), 二氯甲烷 (12.0 mL), HATU (147.2 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq) 和 DIPEA (157.6 μL , 0.91 mmol, 3.5 eq), 反应液在 24°C 搅拌 0.5 小时后加入甲氧基胺盐酸盐 (32.4 mg, 0.26 mmol, 1.5 eq), 24°C 搅拌 0.5 小时。反应液中加入水 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL $\times 3$) 萃取, 分液后收集有机相, 有机相经饱和食盐水溶液 (10 mL $\times 2$) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 而后减压浓缩得到粗品。粗品经薄层层析硅胶板 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 和制备高效液相色谱纯化, 方法: 色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100×30 mm $\times 10 \mu\text{m}$; 流动相: [水 (碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度 (乙腈) %: 30%-60%, 得到 **004**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.61 - 8.53 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 5.30 (s, 3H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.82

(s, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 2H)。LCMS: $m/z = 610.2 [M+1]^+$ 。

实施例 5

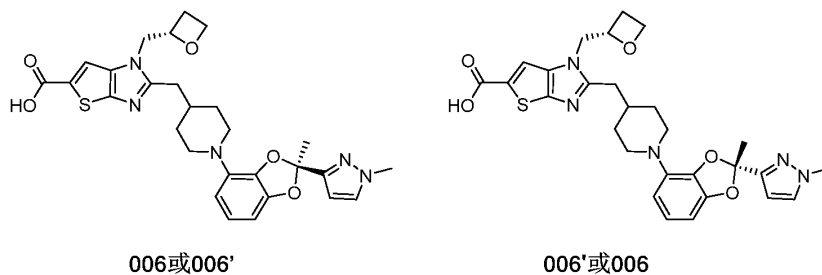


合成路线:

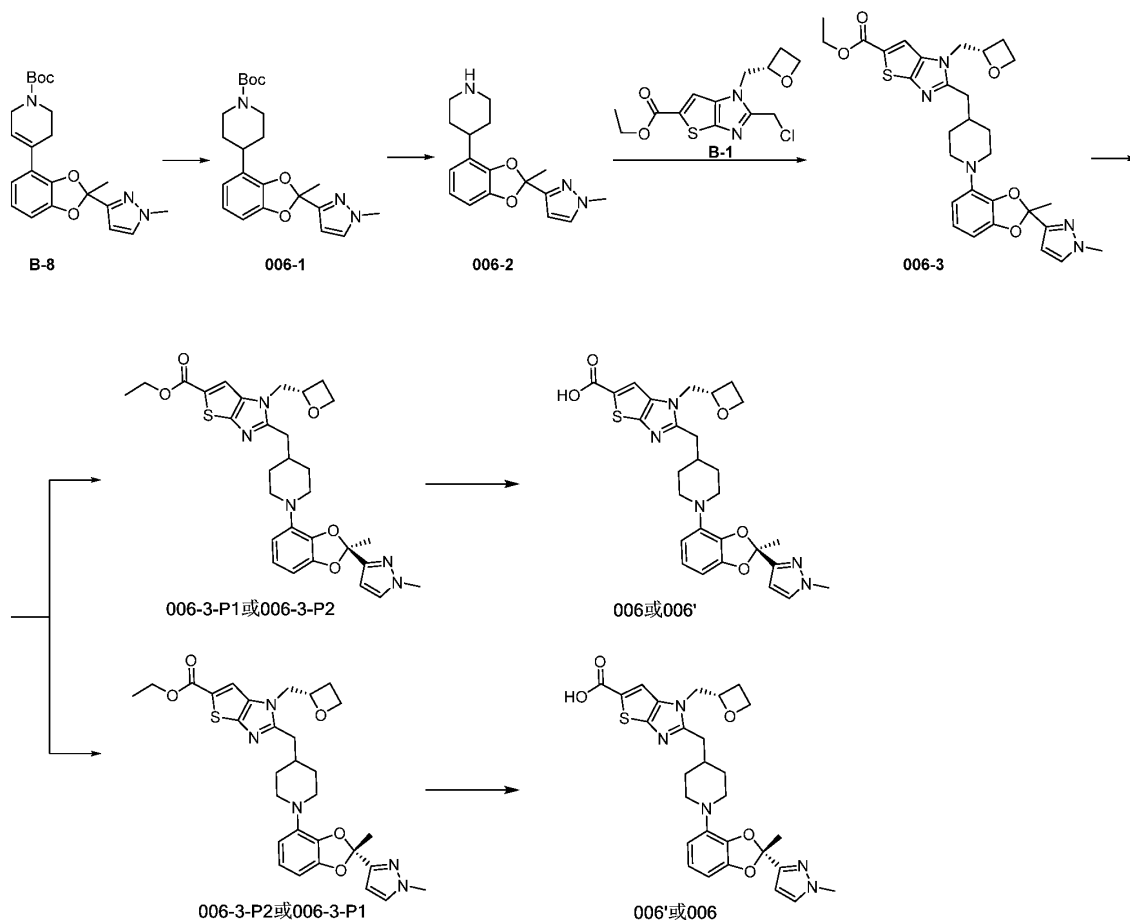


在干燥的反应瓶中,依次加入 **002** (145.8 mg, 0.24 mmol, 1 *eq*), 二氯甲烷 (12.0 mL), HATU (139.5 mg, 0.36 mmol, 1.5 *eq*) 和 DIPEA (277.0 μ L, 1.59 mmol, 6.5 *eq*), 反应液在 24°C 搅拌 0.5 小时后加入盐酸羟胺 (25.5 mg, 0.24 mmol, 1.5 *eq*), 24°C 搅拌 0.5 小时。反应液中加入水 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL*3) 萃取, 分液后收集有机相, 有机相经饱和食盐水溶液 (10 mL*2) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 而后减压浓缩得到粗品。粗品经薄层层析硅胶板 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 和制备高效液相色谱纯化, 方法: 色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m; 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度(乙腈)%: 30%-60%, 得到 **005**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.80 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 3H), 1.20 - 1.17 (m, 2H)。

实施例 6



合成路线:



步骤 1: 化合物 **006-1** 的合成

氩气氛围下加入 Pd/C (5.0 g, 13.21 mmol, 10% 含量, 1 eq), 将 **B-8** (5.25 g, 13.21 mmol, 1 eq) 和 60 mL 甲醇先后加入反应瓶, 反应体系在氢气氛围下 (50°C, 45 psi) 搅拌 12 小时。过滤反应液, 浓缩滤液。粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 4:1) 得到 **006-1**。LCMS: $m/z = 400.2 [M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **006-2** 的合成

将 **006-1** (1.0 g, 2.50 mmol, 1 eq) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 而后滴加三氟乙酸 (25.03 mmol, 1.85 mL, 10 eq), 反应液 24°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7 左右, 二氯甲烷 (50 mL*2) 萃取, 合并有机相, 20 mL 水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=1:0 至 10:1) 得到 **006-2**。LCMS: $m/z = 299.9 [M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **006-3** 的合成

将 **006-2** (0.1 g, 0.33 mmol, 1 eq) 和 **B-1** (95.0 mg, 0.3 mmol, 0.9 eq) 溶解于 1 mL 乙腈中, 而后加入碳酸钾 (0.18 g, 1.34 mmol, 4 eq), 升温至 60°C 搅拌 12 小时。减压旋蒸蒸除乙腈, 而后加入 10 mL 水稀释, 乙

酸乙酯 (30 mL*2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=1:0 至 10:1) 得到 **006-3**。

步骤 4: 化合物 006-3-P1 和 006-3-P2 的合成

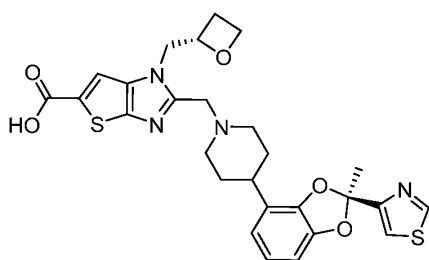
006-3 用制备 SFC (柱型号: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm*10 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为乙醇 (0.2%氨水); 梯度: 35%-35%) 分离纯化得到化合物 **006-3-P1** 和化合物 **006-3-P2**, 经手性分析 SFC 检测 (柱型号: Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为乙醇 (0.2%氨水); 梯度 (B%): 5%-35%) 显示化合物 **006-3-P1** 的 Rt 为 0.872 min, ee 为 100%, 化合物 **006-3-P2** 的 Rt 为 1.197 min, ee 为 98.4%。LCMS: m/z = 578.0 [M+1]⁺。

步骤 5: 化合物 006 和 006' 的合成

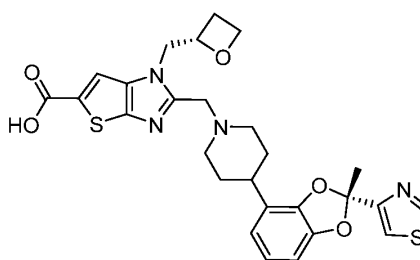
在干燥的反应瓶中，依次加入 **006-3-P1**(0.12 g, 0.21 mmol, 1 *eq*)、甲醇(0.5 mL)、四氢呋喃 (0.5 mL)、水 (0.5 mL)和一水合氢氧化锂 (26.2mg, 0.62 mmol, 3 *eq*)，置换氮气，28℃ 搅拌 3 hr。反应液减压浓缩，经高效液相色谱制备分离纯化（方法：色谱柱: Phenomenex C18 75*30 mm*3μm；流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈];梯度（乙腈）%: 30%-60%）得 **006**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (br s, 1 H), 7.36 - 7.61 (m, 2 H), 6.62 - 6.80 (m, 3 H), 5.07 (br s, 1 H), 4.53 (br s, 2 H), 4.32 (br s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 - 4.14 (m, 2 H), 3.39 (br s, 4 H), 2.78 (br s, 1 H), 2.63 (br s, 1 H), 2.32 - 2.51 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 1.94 (br s, 4 H)。LCMS: m/z = 550.3 [M+1]⁺。

以化合物 **006-3-P2** 为原料, 参照实施例 6 步骤 5 的合成方法, 合成得到化合物 **006'**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.81 (br s, 1 H), 7.36 - 7.61 (m, 2 H), 6.62 - 6.80 (m, 3 H), 5.05 (br s, 1 H), 4.53 (br s, 2 H), 4.32 (br s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 - 4.15 (m, 2 H), 3.39 (br s, 4 H), 2.76 (br s, 1 H), 2.61 (br s, 1 H), 2.32 - 2.51 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.92 (br s, 4 H)。LCMS: m/z = 550.3 [M+1]⁺。

实施例 7

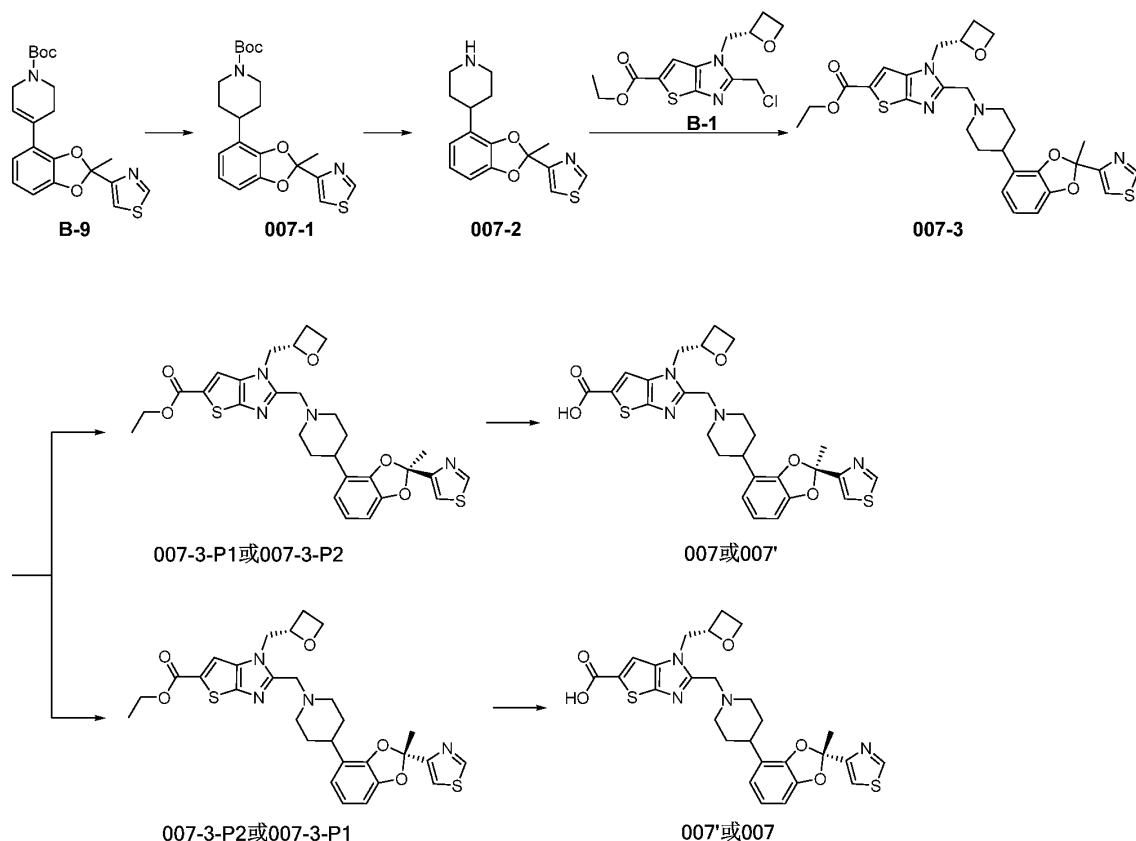


007或007'



007'或007

合成路线:



步骤 1: 化合物 **007-1** 的合成

氩气氛围下加入 Pd/C (5.0 g, 13.21 mmol, 10%含量, 1 eq), 将 **B-9** (5.29 g, 13.21 mmol, 1 eq) 和 60 mL 甲醇先后加入反应瓶, 反应体系在氢气氛围 50°C, 45psi 环境下搅拌 12 小时。过滤反应液, 浓缩滤液。粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 6:1) 得到 **007-1**。LCMS: $m/z = 403.2 [M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **007-2** 的合成

将 **007-1** (1.0 g, 2.50 mmol, 1 eq) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 而后滴加三氟乙酸 (25.03mmol, 1.85mL, 10 eq), 反应液 24°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7 左右, 二氯甲烷 (50 mL*2) 萃取, 合并有机相, 20 mL 水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=1:0 至 20:1) 得到 **007-2**。LCMS: $m/z = 303.1 [M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **007-3** 的合成

将 **007-2** (0.1 g, 0.33 mmol, 1 eq) 和 **B-1** (95.0 mg, 0.3 mmol, 0.9 eq) 溶解于 1 mL 乙腈中, 而后加入碳酸钾 (0.18 g, 1.34 mmol, 4 eq), 升温至 60°C 搅拌 12 小时。减压旋蒸蒸除乙腈, 而后加入 10 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (30 mL*2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压旋蒸得到粗品。粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=1:0 至 10:1) 得到 **007-3**。LCMS: $m/z = 581.2 [M+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **007-3-P1** 和化合物 **007-3-P2** 的合成

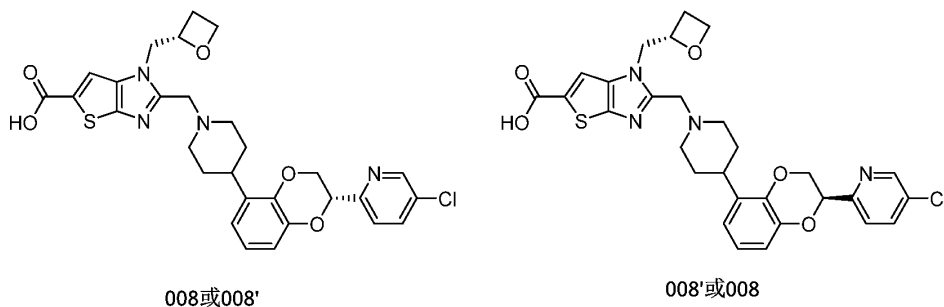
007-3 用制备 SFC (柱型号: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm*10 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇; 梯度 (B%): 5%-50%) 分离纯化得到化合物 **007-3-P1** 和化合物 **007-3-P2**, 经手性分析 SFC 检测 (柱型号: Chiralpak (IG-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m); 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇; 梯度 (B%): 5%-50%), 化合物 **007-3-P1** 的保留时间为 0.932 min, e.e. 值为 100%, 化合物 **007-3-P2** 的保留时间为 1.206 min, e.e. 值为 97.8%。

步骤 5: 化合物 **007** 和 **007'** 的合成

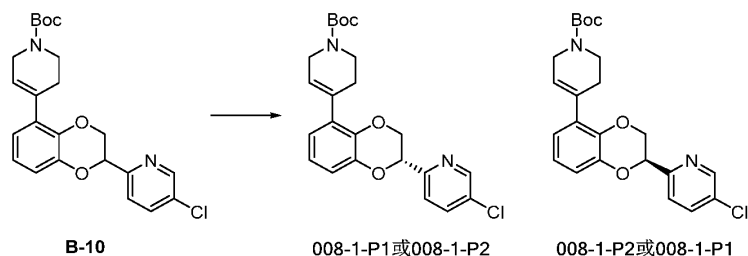
在干燥的反应瓶中, 依次加入 **007-3-P1** (0.12 g, 0.21 mmol, 1 *eq*)、甲醇(0.5 mL)、四氢呋喃(0.5 mL)、水(0.5 mL)和一水合氢氧化锂 (26.2mg, 0.62 mmol, 3 *eq*), 置换氮气, 28 $^{\circ}$ C 搅拌 3hr。反应液减压浓缩, 而后制备高效液相色谱法纯化 (方法: column: Phenomenex C18 75 $\times$ 30mm*3 μ m; 流动相: [水(碳酸氢铵)- 乙腈]; 梯度(乙腈)%: 15%-45%) 得 **007**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.80 (br s, 1 H), 7.36 - 7.66 (m, 2 H), 6.63 - 6.78 (m, 3 H), 5.07 (br s, 1 H), 4.18 - 4.60 (m, 4 H), 3.92 (br s, 2 H), 3.23 (br s, 1 H), 2.74 (br s, 6 H), 2.36 (br s, 2 H), 2.07 (br s, 3 H), 1.86 (br s, 2 H)。LCMS: m/z = 553.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

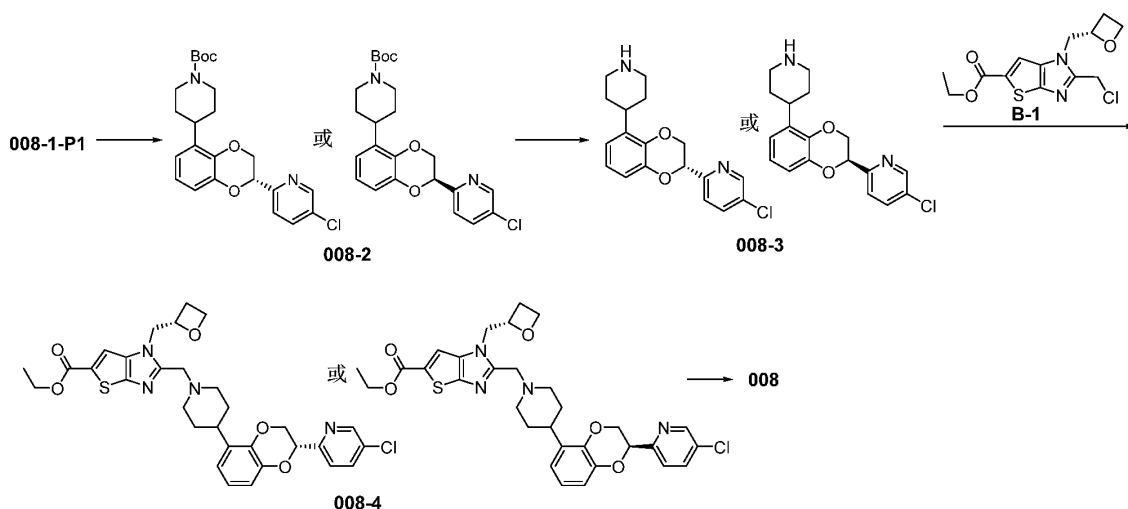
以化合物 **007-3-P2** 为原料, 参照实施例 7 步骤 5 的合成方法, 合成得到化合物 **007'**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.82 (br s, 1 H), 7.36 - 7.64 (m, 2 H), 6.63 - 6.78 (m, 3 H), 5.06 (br s, 1 H), 4.18 - 4.58 (m, 4 H), 3.93 (br s, 2 H), 3.24 (br s, 1 H), 2.74 (br s, 6 H), 2.36 (br s, 2 H), 2.05 (br s, 3 H), 1.86 (br s, 2 H)。LCMS: m/z = 553.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 8



合成路线:





步骤 1: 008-1-P1 和 008-1-P2 的合成

手性分离**B-10**【分离方法：色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10 μ m);流动相: A相为超临界二氧化碳, B相为甲醇; 梯度 (B%): 30%-30%】得到化合物**008-1-P1**和化合物**008-1-P2**。

化合物**008-1-P1**: Rt为2.322 min, ee值为99.92%。检测方法: 色谱柱Chiralcel OJ-3,150 $\times$ 4.6mm I.D.,3 μ m; 流动相: A相为超临界二氧化碳, B相为甲醇 (0.1%异丙胺), 梯度 (B%): 10%-10%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.27 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 1.2, 11.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.5, 11.3 Hz, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.60 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.50 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: m/z =451.2 [M+Na]⁺。

化合物**008-1-P2**: Rt为2.642 min, ee值为98.58%, 检测方法: 色谱柱Chiralcel OJ-3,150 $\times$ 4.6mm I.D.,3 μ m; 流动相: A相为超临界二氧化碳, B相为甲醇 (0.1%异丙胺), 梯度 (B%): 10%-10%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.27 (dd, J = 2.5, 7.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 2.6, 11.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.5, 11.3 Hz, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.60 (br d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.50 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: m/z =451.2 [M+Na]⁺。

步骤 2: 008-2 的合成

在干燥的反应瓶中, 依次加入**008-1-P1** (290 mg, 676.14 μ mol, 1 eq)、甲醇(30 mL)和三苯基膦氯化铯 (62.56 mg, 67.61 μ mol, 0.1 eq), 在H₂氛围下 (60°C, 50 psi), 搅拌24 hr。反应液经硅藻土过滤, 滤饼经甲醇 (50 mL) 淋洗, 滤液减压浓缩。粗品经制备薄层色谱板分离 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 纯化得**008-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 2.3, 7.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 2.3, 11.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.10

(m, 5H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: $m/z=453.2$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 3: 008-3 的合成

在干燥的反应瓶中, 加入化合物 **008-2** (200 mg, 464.12 μmol , 1 *eq*), DCM (5 mL) 和 TFA (5.86 mmol, 433.79 μL , 12.62 *eq*), 置换氮气, 20°C 搅拌 1hr。反应液减压浓缩所得三氟乙酸盐粗品 **008-3** 直接用于下一步反应。LCMS: $m/z=331.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 008-4 的合成

在干燥的反应瓶中, 依次加入 **B-1** (146.07 mg, 464.02 μmol , 1 *eq*)、**008-3** (153.5 mg, 三氟乙酸盐粗品)、乙腈 (5 mL) 和碳酸钾 (192.39 mg, 1.39 mmol, 3 *eq*), 60°C 搅拌 12 hr。补加碳酸钾 (192.39 mg, 1.39 mmol, 3 *eq*), 60°C 继续搅拌 2 hr。冷却至室温后, 加水淬灭 (10 mL), 乙酸乙酯 (3*10 mL) 萃取, 分液后收集有机相, 依次用饱和食盐水溶液 (3*10 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品经制备薄层色谱板分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 纯化得 **008-4**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.96 - 6.76 (m, 2H), 5.32 - 5.13 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 4H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.07 - 2.88 (m, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 2H), 1.94 - 1.63 (m, 4H), 1.39 (br t, $J=7.0$ Hz, 3H)。LCMS: $m/z=609.2$ $[M+H]^+$ 。

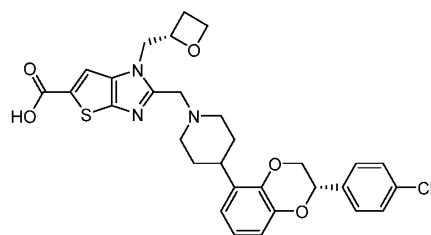
步骤 5: 008 的合成

在干燥的反应瓶中, 依次加入 **008-4** (180 mg, 295.50 μmol , 1 *eq*)、四氢呋喃 (4 mL)、甲醇 (4 mL)、水 (4 mL) 和氢氧化钠 (130.02 mg, 3.25 mmol, 11 *eq*), 20°C 搅拌 4 hr。反应液中加入 2 N 盐酸水溶液调节 pH 至 2~3, 加入乙酸乙酯 (3*10 mL) 萃取, 分液后收集有机相, 依次用饱和食盐水溶液 (3*10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤所得滤液减压浓缩得粗品。粗品经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex C18 80*40mm*3 μm ; 流动相: [水 (碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 20%-40%, 8min) 纯化得化合物 **008**。Rt 为 1.215 min, ee=97.1%, 分析方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 , B 相为甲醇 (0.1% 异丙胺); 梯度 (B%): 5%-50%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 3H), 5.26 (br d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 4.76 - 4.48 (m, 4H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 4.18 (br dd, $J=7.3, 10.9$ Hz, 2H), 4.07 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.15 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 4H)。LCMS: $m/z=581.1$ $[M+H]^+$ 。

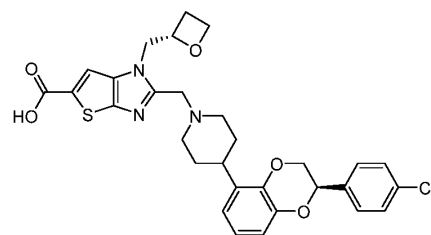
以 **008-1-P2** 为原料, 参照实施例 8 步骤 2~5 制备得到化合物 **008'**。Rt 为 1.750 min, ee=100%, 分析方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 , B 相为甲醇 (0.1% 异丙胺); 梯度 (B%): 5%-50%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 5.26 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 3H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.28 - 4.05 (m, 3H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m,

3H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.12 - 1.85 (m, 4H)。LCMS: $m/z = 581.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 9

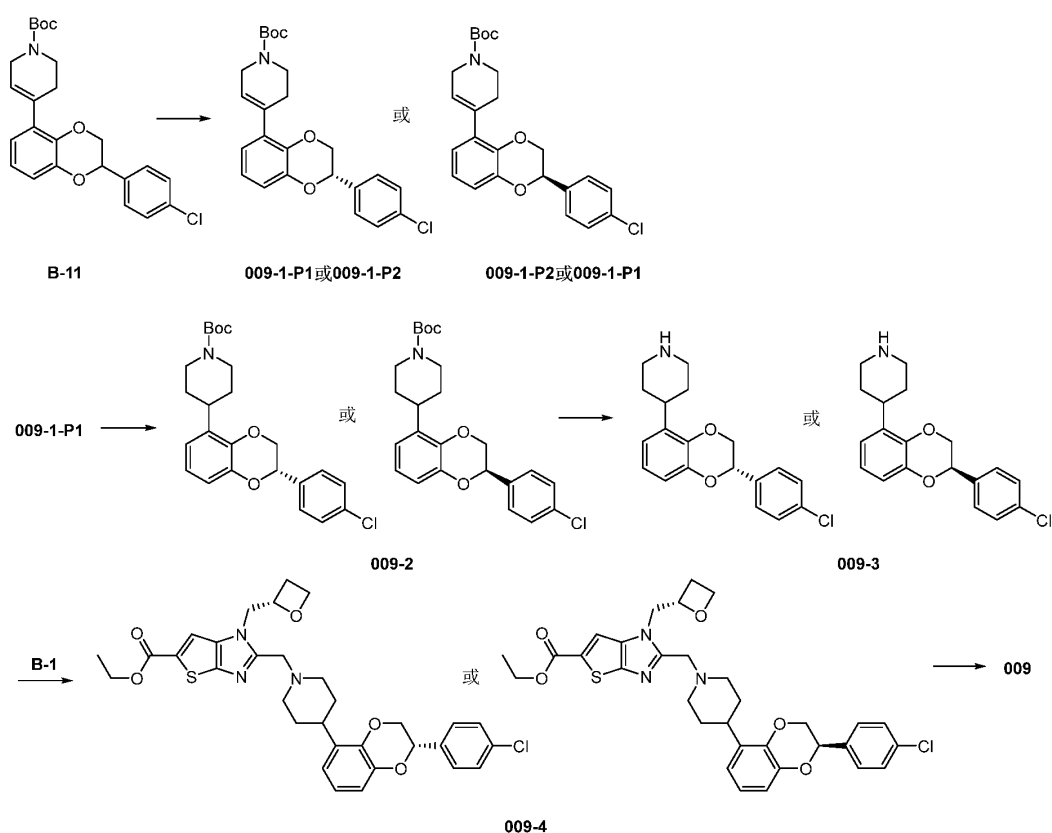


009或009'



009'或009

合成路线:



步骤 1: 009-1-P1 和 009-1-P2 的合成

B-11 通过手性 HPLC 分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10 μ m);流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇, 梯度 (B%) : 35%-35%) 得 009-1-P1 和 009-1-P2。

化合物 009-1-P1 经手性分析 SFC 检测 (方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3,150 $\times$ 4.6mm I.D.,3 μ m; 流动相: A:超临界二氧化碳, B:甲醇 (0.1%异丙醇)), 保留时间为 3.094 min, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ ppm 7.45 - 7.34 (m, 4H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.11

(dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 2.3, 11.4$ Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.97 (dd, $J = 8.9, 11.4$ Hz, 1H), 3.62 (br s, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: $m/z = 450.2$ $[M+Na]^+$ 。

化合物 **009-1-P2** 经手性分析 SFC 检测 (方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A:超临界二氧化碳, B:甲醇 (0.1%异丙醇), 梯度 (B%): 35%-35%, 留时间为 3.754 min, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.43 - 7.35 (m, 4H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.11 (dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 2.4, 11.5$ Hz, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.97 (dd, $J = 8.8, 11.4$ Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: $m/z = 450.2$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 2: **009-2** 的合成

将 **009-1 -P1** (260 mg, 607.59 μ mol, 1 eq) 和三苯基膦氯化铑 (56.22 mg, 60.76 μ mol, 0.1 eq) 溶解于甲醇 (26 mL), 在 H₂ 氛围下, (60°C, 50 psi) 搅拌 24 hr。反应液经硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷 (10 mL) 淋洗, 所得滤液减压浓缩得粗品。粗品经制备薄层色谱板分离 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 纯化得 **009-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.71 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 1.9, 8.7$ Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.16 (br d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 8.9, 11.3$ Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.54 (dt, $J = 3.9, 12.8$ Hz, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 9H)。LCMS: $m/z = 452.2$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 3: **009-3** 的合成

在干燥的反应瓶中, 加入化合物 **009-2** (0.22 g, 0.51 mmol, 1 eq), 二氯甲烷 (2 mL) 和三氟乙酸 (14.86 mmol, 1.1 mL, 29.03 eq), 置换氮气, 20°C 搅拌 1 hr。减压浓缩得三氟乙酸盐粗品 **009-3**, 直接进行下一步反应。LCMS: $m/z = 330.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 4: **009-4** 的合成

将 **B-1** (161.08 mg, 511.70 μ mol, 1 eq)、**009-3** (168.77 mg 三氟乙酸盐粗品) 和碳酸钾 (212.17 mg, 1.54 mmol, 3 eq) 溶解于乙腈 (5 mL), 升温至 60°C 搅拌 3 hr。加入水淬灭 (10 mL), 乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 分液后收集有机相, 依次经饱和食盐水溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经制备薄层色谱板分离 (二氯甲烷: 甲醇=20:1) 纯化得 **009-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 6.80 (br d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.56 (br d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.44 - 4.33 (m, 4H), 3.96 (dd, $J = 9.0, 11.4$ Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 6H), 1.40 - 1.35 (m, 3H)。LCMS: $m/z = 608.2$ $[M+1]^+$ 。

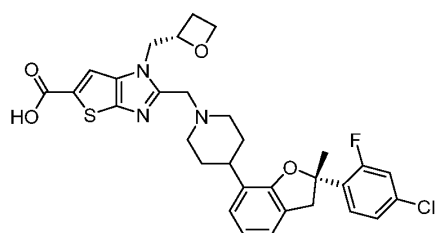
步骤 5: **009** 的合成

将 **009-4** (200 mg, 328.87 μ mol, 1 eq) 溶解于 THF (1 mL)、MeOH (1 mL) 和 H₂O (1 mL), 而后加入一水合氢氧化锂 (41.40 mg, 986.61 μ mol, 3 eq), 20°C 反应 36 hr。反应液中加入 2 N 盐酸水溶液调节 pH 至 2~3,

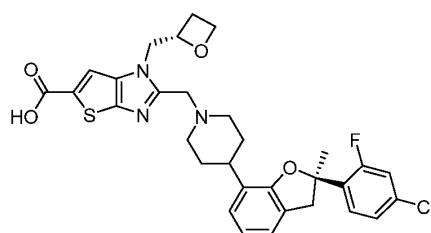
乙酸乙酯 (3*5 mL) 萃取, 分液后收集有机相, 依次经饱和食盐水(3*50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m; 流动相:[水 (碳酸氢铵)-乙腈];B%: 40%-60%) 纯化得 **009**。经手性分析 SFC 检测 (方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50*4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: CO₂, B:MeOH(0.1%异丙醇), 梯度 (B%): 5%-50%) 显示 Rt 为 1.373 min, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 3H), 5.09 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.69 (br dd, J = 4.8, 14.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.38 (br d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.17 - 2.96 (m, 1H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 1.86 (m, 4H)。LCMS: m/z = 580.1 [M+1]⁺。

以 **009-1-P2** 为原料, 参照实施例 9 步骤 2~5 制备得到化合物 **009'**。Rt 为 1.914min, ee =100%, 分析方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂, B 相为甲醇 (0.1%异丙胺); 梯度 (B%): 5%-50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.32 (s, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 3H), 5.09 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 9.1, 11.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.17 - 1.89 (m, 4H)。LCMS: m/z = 580.1 [M+1]⁺。

实施例 10



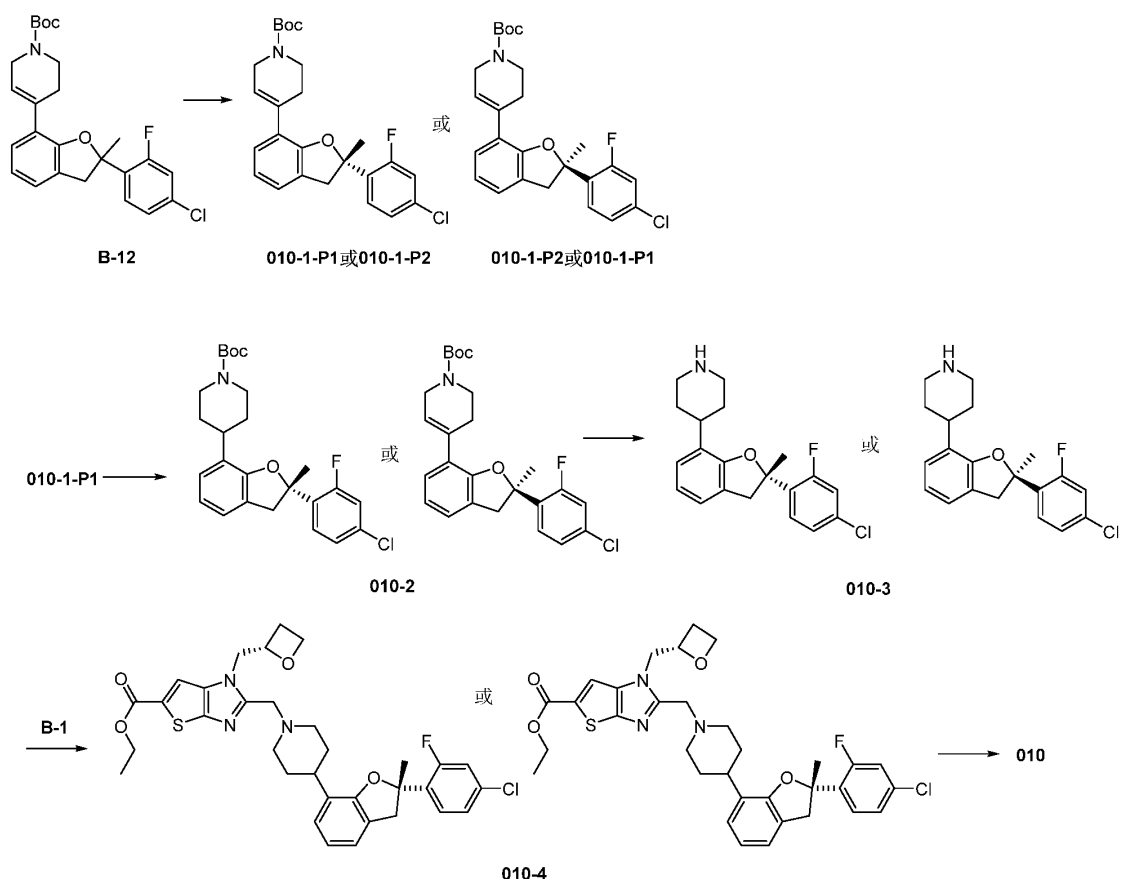
010或010'



010'或010

合成路线:

53



步骤 1: 010-1-P1 和 010-1-P2 的合成

B-12 通过手性 HPLC 分离【(色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10 μ m);流动相: A:超临界二氧化碳, B:甲醇, 梯度(B%): 30%-50%)】得化合物 **010-1-P1** 和化合物 **010-1-P2**。

010-1-P1 经手性分析 SFC 检测(方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3,150 $\times$ 4.6mm I.D.,3 μ m; A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇 (0.1%异丙醇), 梯度(B%): 30%-50%)显示保留时间为 1.642min, ee 为 100%。LCMS: m/z = 444.2 [M+1]⁺。

010-1-P2 经手性分析 SFC 检测【(方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3,150 $\times$ 4.6mm I.D.,3 μ m; 流动相 A 为超临界二氧化碳, B 为甲醇 (0.1%异丙醇), 梯度(B%): 30%-50%)】显示保留时间为 2.025min, ee 为 100%。LCMS: m/z = 444.2 [M+1]⁺。

步骤 2: 010-2 的合成

将 **010-1-P1** (550.00 mg, 1.24 mmol, 1 *eq*)和三苯基膦氯化铑(114.63 mg, 123.89 μ mol, 0.1 *eq*)溶解于甲醇(10 mL), H₂ 氛围下, (60°C, 50 psi) 搅拌 16 hr。过滤反应液, 甲醇(10 mL) 洗涤滤饼, 所得滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=100:1 至 20:1) 纯化得 **010-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H),

3.44 (br d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 1.88 (br d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。 LCMS: $m/z = 468.1$ $[M+23]^+$ 。

步骤 3: **010-3** 的合成

将 **010-2** (90.00 mg, 201.82 μmol , 1 eq) 溶解于二氯甲烷(1 mL), 置换氮气, 降温至 0°C 后加入三氟乙酸 (0.2 mL), 20°C 搅拌 1 hr。反应液直接减压浓缩得到三氟乙酸盐粗品 **010-3**。不经纯化, 直接用于下一步。 LCMS: $m/z = 346.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 4: **010-4** 的合成

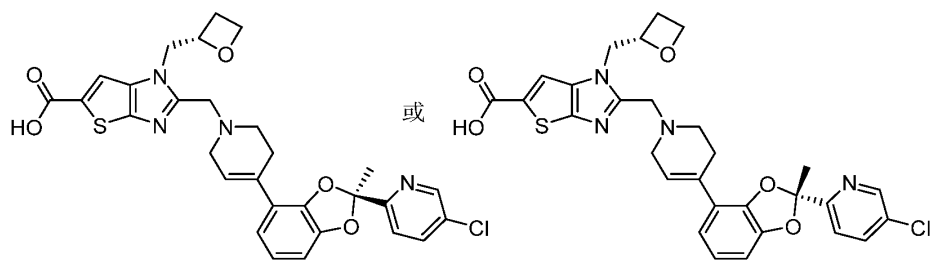
将 **010-3** (69.8 mg, 三氟乙酸盐粗品) 和 **B-1** (63.53 mg, 201.83 μmol , 1 eq) 溶解于乙腈(1 mL), 而后加入碳酸钾(111.58 mg, 807.32 μmol , 4 eq), 置换氮气, 升温至 60°C 搅拌 10 hr。反应液加入水 (5 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3*5 mL) 萃取, 所得有机相经饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品。粗品经制备薄层色谱板分离 (PE:EA=1:1) 纯化得 **010-4**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.01 (br s, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 5.38 - 5.22 (m, 2H), 4.68 - 4.52 (m, 3H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.56 (m, 2H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.44 - 1.38 (m, 3H), 1.29 - 1.27 (m, 1H)。 LCMS: $m/z = 624.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 5: **010** 的合成

将 **010-4** (70 mg, 112.15 μmol , 1 eq) 和一水合氢氧化锂 (14.12 mg, 336.45 μmol , 3 eq) 溶解于甲醇(0.5 mL)、四氢呋喃(0.5 mL)和水(0.5 mL), 置换氮气, 20°C 搅拌 6 hr。反应液减压浓缩后经制备 HPLC 纯化 (方法: 色谱柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μm ; 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度 (乙腈) %: 25%-55%) 得 **010**。经手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC with SQ Detector2; 色谱柱: Chiralpak AD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm 流动相: A 相为超临界二氧化碳, B 相为甲醇 (0.1%异丙醇); 梯度: B%在 0.2 分钟内从 5%升高到 50%并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50%降低到 5%) 显示保留时间 1.264 分钟, ee 为 100%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.32 - 5.16 (m, 1H), 4.61 (s, 4H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.19 - 1.93 (m, 4H), 1.72 (s, 3H)。 LCMS: $m/z = 596.1$ $[M+1]^+$ 。

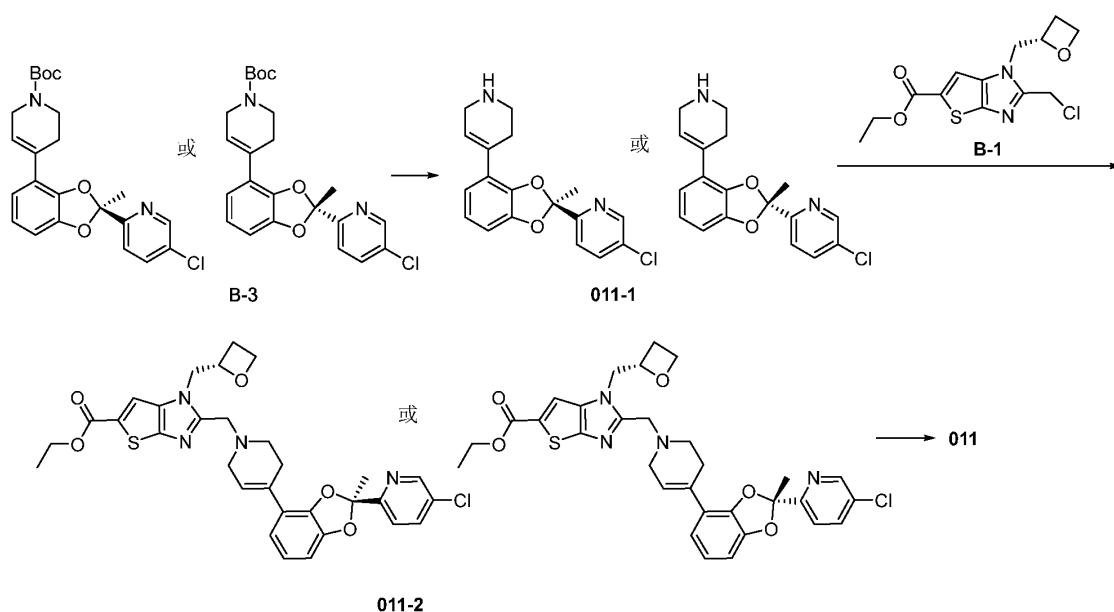
以 **010-1-P2** 为原料, 参照实施例 10 步骤 2~5 制备得到化合物 **010'**。Rt 为 2.155 min, ee = 100%, 分析方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 , B 相为甲醇 (0.1%异丙胺); 梯度 (B%): 5%-50%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 3H), 4.41 (td, $J = 5.9, 9.1$ Hz, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.55 - 3.34 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 3H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 4H), 1.72 (s, 3H)。 LCMS: $m/z = 596.1$ $[M+1]^+$ 。

实施例 11



011

合成路线:



步骤 1: 011-1 的合成

将 **B-3** (0.4 g, 0.93 mmol, 1 *eq*) 溶解于 DCM (5 mL), 置换氮气, 降温至 0°C, 而后加入三氟乙酸(1.0 mL), 20°C 搅拌 1 hr. 反应液直接减压浓缩得到三氟乙酸盐粗品 **011-1**. 不纯化直接用于下一步. LCMS: $m/z=329.1$ $[M+1]^+$.

步骤 2: 011-2 的合成

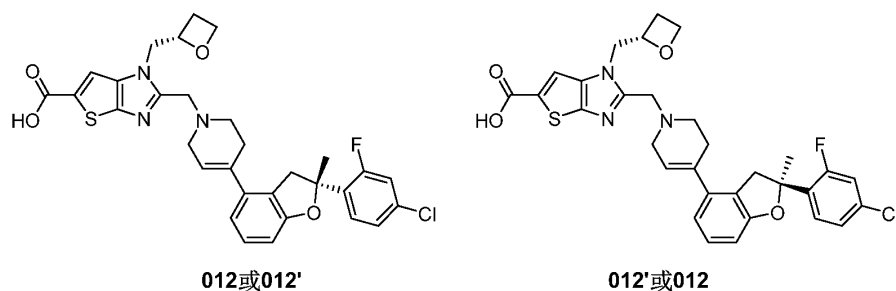
将 **011-1** (0.24 g, 三氟乙酸盐粗品) 和 **B-1** (0.13 g, 0.40 mmol, 1 *eq*) 溶解于乙腈(2 mL), 而后加入碳酸钾 (0.22 g, 0.16 mmol, 4 *eq*), 置换氮气, 升温至 60°C 搅拌 10 hr. 反应液加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3*15 mL) 萃取, 所得有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品. 粗品经制备薄层色谱板分离 (PE:EA=2:1) 纯化得 **011-2**. LCMS: $m/z=607.2$ $[M+1]^+$.

步骤 3: 011 的合成

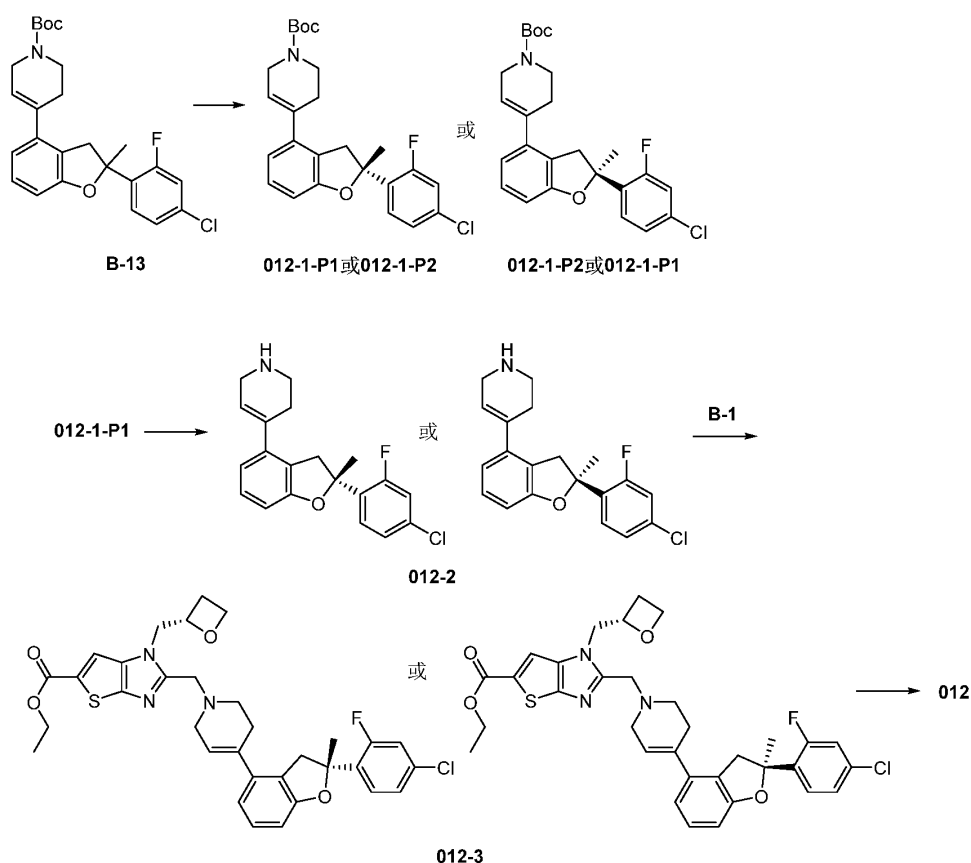
将 **011-2** (0.2 g, 0.33 mmol, 1 *eq*) 溶解于甲醇 (1.5 mL)、四氢呋喃 (1.5 mL) 和水 (1.5 mL), 溶解完全后加入一水合氢氧化锂(69.1 mg, 1.65 mmol, 5 *eq*), 20 °C 搅拌 3 hr. 反应液减压浓缩后加入 10 mL 乙酸乙

酯, 5 mL 1 M 盐酸调节 pH 值至 2 左右, 萃取所得有机相减压浓缩得到粗品。粗品经 p-HPLC 纯化(方法: 色谱柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度(乙腈) %: 25%-55%), 所得馏分冻干得 **011**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71-8.73 (m, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 6.91-6.78 (m, 3H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 1H), 5.60-4.40 (m, 4H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 3H), 2.01 (s, 3H)。LCMS: m/z = 579.1 [M+1]⁺。

实施例 12



合成路线:



步骤 1: **012-1-P1** 和 **012-1-P2** 的合成

B-13 通过手性 HPLC 分离(色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10 μ m);流动相: A: CO₂, B 相为甲醇; 梯度(B%): 10%-50%) 得 **012-1-P1** 和 **012-1-P2**。

012-1-P1 经手性分析 SFC 检测 (方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂, B: 乙醇(0.1%异丙醇), 梯度 (B%): 10%-50%) 显示保留时间为 2.027min, ee 为 100%。LCMS: m/z= 444.2 [M+1]⁺。

012-1-P2 经手性分析 SFC 检测 (方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂, B: 乙醇(0.1%异丙醇), 梯度 (B%): 10%-50%) 显示保留时间为 2.221min, ee 为 100%。LCMS: m/z= 444.2 [M+1]⁺。

步骤 2: **012-2** 的合成

将 **012-1-P1** (0.2 g, 450.51 μ mol, 1 eq) 溶解于二氯甲烷 (4 mL), 置换氮气, 而后加入三氟乙酸 (5.40mmol, 0.4 mL, 11.99 eq), 20°C 搅拌 3 hr。体系加入饱和碳酸钠 10mL, 二氯甲烷 5mL, 水相 pH 大约为 9, 分液, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得 **012-2**。不纯化直接用于下一步。LCMS: m/z= 344.1 [M+1]⁺。

步骤 3: **012-3** 的合成

将 **012-2** (0.15 g, 433.73 μ mol, 1 eq) 和 **B-1** (136.53 mg, 433.73 μ mol, 1 eq) 溶解于乙腈 (4 mL), 而后加入碳酸钾 (179.83 mg, 1.30 mmol, 3 eq), 置换氮气, 升温至 60°C 搅拌 2 hr。体系过滤, 滤饼乙酸乙酯 10mL 洗涤, 滤液减压浓缩得到粗品 **012-3**。LCMS: m/z= 622.2 [M+1]⁺。

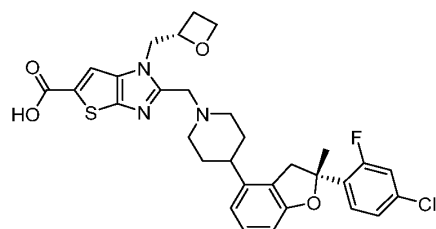
步骤 4: **012** 的合成

将 **012-3** (0.15 g, 241.10 μ mol, 1 eq) 和一水合氢氧化锂 (50.58 mg, 1.21 mmol, 5 eq) 溶解于甲醇 (3.0 mL)、四氢呋喃 (3.0 mL) 和水 (1.0 mL), 置换氮气, 20°C 搅拌 6 hr。体系减压浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯 10 mL, 1M HCl 调节 pH 到 3 左右, 分液, 有机相减压浓缩得到粗品, 制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 梯度 (乙腈) %: 45%-85%) 分离纯化, 再经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m; 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度 (乙腈) %: 30%-60%) 得到 **012**。经手性分析 SFC 检测 (仪器: CAS-TJ-ANA-SFC-H (Waters UPCC with SQ Detector2; 色谱柱: Chiralpak AD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: CO₂, B: 乙醇(0.1%异丙醇); 梯度: B 含量在 0.2 分钟内从 5% 升高到 50% 并保持 2 分钟, 然后在 2.2 分钟内从 50% 降低到 5%) 显示保留时间 1.142 分钟, ee 为 100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₄) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 5.82 - 5.76 (m, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 1.70 (s, 3H)。LCMS: m/z= 594.2 [M+1]⁺。

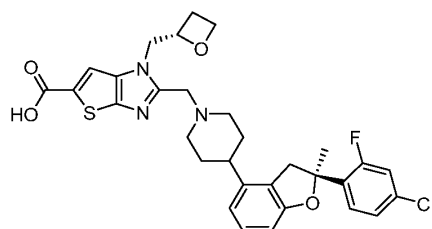
以 **012-1-P2** 为原料, 参照实施例 12 步骤 2~4 制备得到化合物 **012'**。Rt 为 1.501 min, ee = 100%。分析方法 (色谱柱: Chiralpak AD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: CO₂, B: MeOH(0.1%异丙醇); 梯度 (B%): 5%-50%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H),

4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 4H), 2.47 – 2.33 (m, 4H), 1.70 (s, 3H)。LCMS: $m/z = 594.2$ $[M+1]^+$ 。

实施例 13

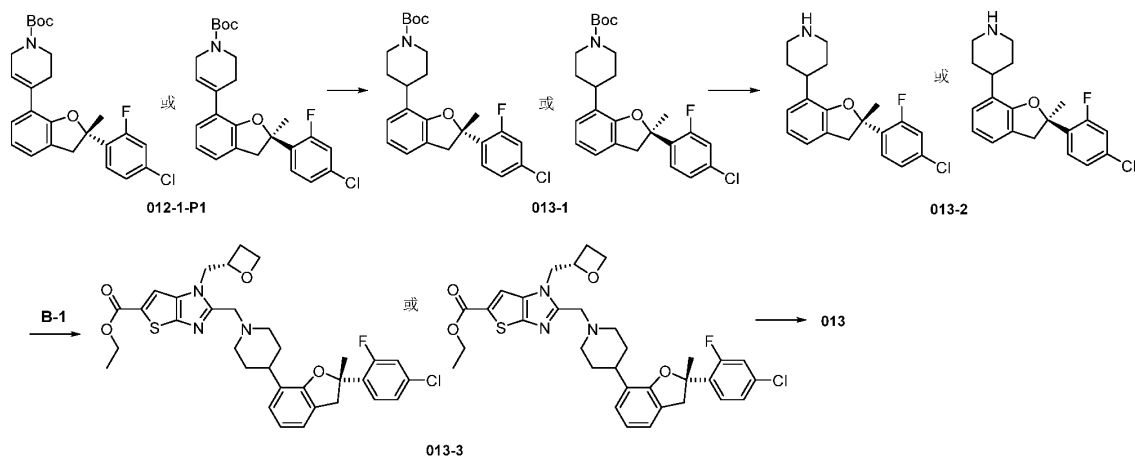


013或013'



013'或013

合成路线:



步骤 1: 013-1 的合成

将 **012-1-P1** (0.2 g, 450.51 μmol , 1 *eq*) 和三苯基膦氯化铯 (0.1 g, 108.08 μmol , 0.24 *eq*) 溶解于甲醇 (10 mL), H_2 氛围下, (50°C , 50 psi) 搅拌 16 hr, 减压浓缩反应液得 **013-1** 粗品, 直接投下一步。LCMS: $m/z = 390.0$ $[M-55]^+$ 。

步骤 2: 013-2 的合成

将 **013-1** (387.90 mg, 869.82 μmol , 1 *eq*) 溶解于 DCM (4 mL), 而后加入 TFA (5.40 mmol, 400.00 μL , 6.21 *eq*), 体系 20°C 搅拌 16 hr。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液, 调节水相 PH 值至 8 左右。分液, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液浓缩得 **013-2**。LCMS: $m/z = 346.0$ $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 013-3 的合成

将 **013-2** (0.1 g, 289.15 μmol , 1 *eq*) 和 **B-1** (110 mg, 349.44 μmol , 1.21 *eq*) 溶解于乙腈 (4 mL), 而后加入碳酸钾 (199.81 mg, 1.45 mmol, 5 *eq*), 置换氮气, 升温至 60°C 搅拌 2 hr。反应液加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸

乙酯 (2*15 mL) 萃取, 所得有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得滤液减压浓缩得粗品 **013-3**。LCMS: $m/z = 624.2$ $[M+1]^+$ 。

步骤 4: **013** 的合成

将 **013-3** (0.3 g, 480.64 μmol , 1 *eq*) 溶解于 MeOH (3 mL)、H₂O (1 mL) 和 THF (3 mL), 而后加入氢氧化锂一水合物(100.85 mg, 2.40 mmol, 5 *eq*), 体系 20°C 搅拌 16h。体系减压浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯 10 mL, 用 1M HCl 调节 pH 到 3 左右, 分液, 有机相减压浓缩得到粗品。所得粗品经制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μm ; 流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 梯度(乙腈) %: 45%-85%) 分离纯化, 再经制备 HPLC (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ; 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度(乙腈) %: 30%-60%) 分离纯化得 **013**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₄) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 2.21 - 2.05 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 7H)。LCMS: $m/z = 596.1$ $[M+1]^+$ 。

以 **012-1-P2** 为原料, 参照实施例 13 步骤 1~4 制备得到化合物 **013'**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 2.21 - 2.05 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 7H)。LCMS: $m/z = 596.1$ $[M+1]^+$ 。

实验例 1: 体外细胞活性测试

1. 材料

1) 细胞株

GLP-1 的宿主细胞 HEK293 由上海药明康德新药开发有限公司构建。

2) 试剂

cAMP Detection Kit, Cisbio (Cat # 62AM4PEJ); 1M HEPES, Invitrogen (Cat # 15630-106); 1X HBSS, Invitrogen (Cat # 14025); BSA, Sigma (Cat # B2064); IBMX, Sigma (Cat # I5879); 艾塞那肽, Hao Yuan (HY-13443A)。

3) 仪器

OptiPlate-384, White, PerkinElmer (Cat # 6007290); 384 well plate for Echo, Labcyte (Cat#P-05525); EnVision, PerkinElmer; Vi-cell counter, Beckman (Cat# Vi-CELL™ XR Cell Viability Analyzer)。

4) 化合物配制

用 DMSO 将化合物配制为 30 μM 的工作浓度。本试验中, 各样品使用量为 5 μL 。

5) 实验缓冲液

- 24.5mL Hanks Buffer Saline Solution (HBSS), 终浓度: 1x;
- 125μL HEPES 1M, 终浓度: 5mM;
- 333μL 7.5% BSA Solution, 终浓度: 0.1%;
- 25μL IBMX 500mmol/L, 终浓度: 0.5mmol/L。

6) 检测试剂制备

制备cAMP检测试剂: 将250 μL cAMP-D2, 250μL anti-cAMP cryptate reagent添加至4 mL lysis buffer 中, 轻轻混匀。

2.实验方法

a) 制备化合物板:

- 待测化合物做10个点3倍稀释, 起始浓度为30μM, Bravo完成稀释。
- 参照化合物艾塞那肽做10个点3倍稀释, 起始浓度为500 nM, Bravo完成稀释。

b) 转移化合物:

- 1) 使用Echo转移100 nL化合物至OptiPlate-384 plate。
- 2) 将OptiPlate-384 plate在1000 rpm离心5秒。

c) 细胞悬液的制备

- 1) 将一支GLP-1细胞冻存管迅速置于37°C温水中解冻。
- 2) 将细胞悬液转移至Transfer15 mL离心管中, 用10 mL HBSS轻柔冲洗。
- 3) 将离心管在1000 rpm室温离心1分钟。
- 4) 弃去上清。
- 5) 轻柔打散底部细胞并再用10mL HBSS轻柔冲洗, 离心沉降细胞, 最后用实验缓冲液重悬细胞。
- 6) 利用Vi-cell测量细胞密度与活度。
- 7) 用实验缓冲液将GLP-1细胞浓度稀释至 2.0×10^5 /mL。
- 8) 在OptiPlate-384 plate中转入100 nL稀释好的细胞悬液。
- 9) 室温孵育30分钟。

d) 加入检测试剂:

- 1) 在OptiPlate-384 plate空孔中加入10μL 800nM梯度稀释好的cAMP标准品。
 - 2) 加入10μLcAMP检测试剂。
 - 3) 用TopSeal-A film覆盖OptiPlate-384 plate, 室温孵育60分钟。
- 揭去 TopSeal-A,在 EnVision 读数。

实验结果见表 1:

表 1 体外细胞活性测试结果

化合物	Human-GLP-1, EC ₅₀ (nM)
001	0.54
002	0.88
003	0.51
006	4.81
008	2.90
009	1.49
011	1.20

结论：本发明化合物表现出对 GLP-1 受体的强效激动能力。

实验例 2：体外 PK 参数测试——时间依赖性抑制作用（TDI）研究

测试目的

测定受试化合物对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19 活性的时间依赖性抑制作用。

实验方法

实验分为两组，第一组反应采用人肝微粒体（HLM）作为孵育体系，在孵育体系中加入一系列浓度的供试品，然后加入辅酶因子（NADPH）溶液，在 37℃条件下预孵育 30 分钟；预孵育后，加入探针底物溶液，孵育一定时间后，终止反应，测定孵育液中探针底物代谢产物的生成量，并计算酶活性。第二组反应是采用人肝微粒体（HLM）作为孵育体系，在孵育体系中加入一系列浓度的供试品，然后加入磷酸钾缓冲液，在 37℃条件下预孵育 30 分钟；预孵育后，加入 NADPH 与探针底物的混合溶液，孵育一定时间后，终止反应，测定孵育液中探针底物代谢产物的生成量，并计算酶活性。

首先将受试化合物（10.0 mM）进行梯度稀释，制备工作液（100×最终浓度），且工作液浓度分别为：5.00、1.65、0.500、0.165、0.0500、0.0165 和 0.00500 mM，同时准备 P450 同工酶 CYP2C19 的阳性抑制剂，探针底物以及 NADPH 的工作液；将保存在低于-60℃冰箱的人肝微粒体置于冰上解冻，待人肝微粒体全部溶解，用磷酸钾缓冲液（Potassium phosphate buffer, PB）进行稀释，制备一定浓度的工作液（0.169 mg/mL）。

然后将 147.5 μL 人肝微粒体工作液加入反应板中，将反应板置于冰上，待用；此时将 2.50 μL 各个浓度的受试化合物（N=1）及阳性对照抑制剂的工作液（N=2）加入对应孔中，无抑制剂（受试化合物或阳性抑制剂）组加入对应的有机溶剂；将反应板置于 37℃条件下孵育 10 分钟后，取 50.0 μL NADPH 溶液或磷酸钾缓冲液分别加入到第一组或第二组反应孔中，启动反应；将反应板置于 37℃条件下，预孵育 30 分钟；取 50.0 μL 底物溶液或 NADPH 与底物的混合溶液分别加入到第一组或第二组反应孔中，启动反应，20 分钟之后，加入 250 μL 预冷的乙腈溶液（含 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝洛尔的内标）终止反应；将反应板置于摇床，振荡 10 分钟混匀；然后在 4℃、4000 rpm 条件下离心 20 分钟；取 200 μL 上清加至 200 μL 水

中，进行样品稀释；最后封板，振荡 10 分钟混匀，进行 LC/MS/MS 检测。

实验结果：如表 2 所示。

表 2 体外 TDI 测试结果

CYP 酶底物	化合物	IC ₅₀ (μM)	
CYP2C19	002	(-)NADPH	>50
		(+)NADPH	29.2
	003	(-)NADPH	>50
		(+)NADPH	>50

结论：本发明化合物对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶 2C19 的时间依赖性抑制风险低。

实验例 3：体外 PK 参数测试——HMS CLint (liver)测试

实验目的：测试供试品在人和大鼠肝细胞中的代谢稳定性。

实验材料：

（1）供试化合物(10 mM), 对照品：7-乙氧基香豆素(7-Ethoxycoumarin, 30mM), 7-羟基香豆素（7-Hydroxycoumarin, 对照品, 30mM)；

小鼠肝细胞，细胞活力 73.8%，供应商 Cat：No.BioreclamationIVTM005052；

大鼠肝细胞，细胞活力 78.3%，供应商 Cat No.：BioreclamationIVTM00005-T；

犬肝细胞，细胞活力 80.2%，供应商 Cat No.：BioreclamationIVTM00205；

猴肝细胞，细胞活力 80.9%，供应商 Cat No.：RILD HP-SXH-02M；

人肝细胞，细胞活力 94.6%，供应商 Cat No.：Bioreclamation IVTX008001。

（2）缓冲体系：

解冻培养基：威廉姆斯的培养基 E 含 5%胎牛血清和 30%Percoll 溶液及其他辅助用品。

孵育培养基：威廉姆斯培养基 E（不含酚红），其中包含 2 mM L-谷氨酰胺和 25 mM 羟乙基哌嗪乙磺磺酸。

终止溶液：乙腈中含有 200 ng / mL 的甲苯磺丁酰胺和拉贝洛尔作为内标。

稀释溶液：超纯水。

实验方法

- 1) 将准确量的阳性对照化合物溶解在二甲基亚砜（DMSO）中，配制成 30mM 溶液
- 2) 在 96 孔板上用 DMSO 将 10 mM 测试化合物和 30 mM 阳性对照化合物稀释至 1 mM 和 3 mM。
- 3) 用乙腈将 1 mM 的测试化合物和 3 mM 的阳性对照化合物稀释到 100 μM 和 300 μM 的定量溶液中。
- 4) 将冻存的细胞融化，分离并悬浮在培养液中，然后用预热的培养液稀释至 0.5×10⁶cells / mL。
- 5) 在 96 孔板中添加 198μL 预热的细胞悬液。
- 6) 在一组预先标记的 96 孔板中转移 100 μL 终止溶液（乙腈含有 200 ng / mL 的甲苯磺丁酰胺和 200 ng / mL 的拉贝洛尔作为内标）。

- 7) 向 96 孔板的每个孔中一式两份加入 2 μL 100 μM 测试化合物或 300 μM 阳性对照定量溶液。
- 8) 对于 T0 样品, 混合以达到均匀悬浮约 1 分钟, 然后立即将每个样品 20μL 转移到含有 100μL 冰冷终止溶液的孔中, 然后混合。
- 9) 在 95%加湿的培养箱中, 在 5%CO₂ 中于 37°C 孵育所有平板, 以约 600 rpm 的恒定摇动开始反应。
- 10) 在 15、30、60 和 90 分钟时, 混合样品, 然后在每个时间点将 20μL 每个样品转移到含有 100 μL 冰冷终止溶液的孔中, 然后混合。
- 11) 通过在每个孔中添加除细胞悬液以外的相同成分, 在 T0 和 T90 制备培养基对照 (MC) 样品板 (标记为 T0-MC 和 T90-MC)。生成最终浓度表
- 12) 在每个相应的时间点, 通过从培养箱中移出平板并与 100μL 冰冷的终止溶液混合来终止反应。
- 13) 立即在平板振荡器上以 500 rpm 涡旋振荡平板 10 分钟。然后, 将所有样品板在 4°C 下以 3220 x g 离心 20 分钟。
- 14) 离心后, 将 35μL/孔的样品板中的上清液转移至另一组预先标记的 96 孔板中, 根据板图, 96 孔板中加入 70μL 超纯水。
- 15) 将分析板密封并在 4°C 下储存, 直到 LC-MS-MS 分析为止。

通过下面公式求得受试化合物和对照化合物的剩余率:

$$\text{剩余率 (\%)} = \frac{\text{任一时间点化合物与内标的峰面积比值}}{\text{0分钟时化合物与内标的峰面积比值}} \times 100\%$$

通过绘制时间对剩余率的对数作图计算受试化合物和对照化合物在肝细胞中的消除速率常数 *k*, 以消除速率 *k* 求得半衰期 (*T*_{1/2}) 和体外固有清除率 (*CL*_{int}), 公式如下:

$$T_{1/2} = 0.693 / k ;$$

$$CL_{\text{int (hep)}} = k / \text{每毫升细胞量 (million cells/mL)}$$

$$CL_{\text{int (liver)}} = CL_{\text{int (hep)}} \times \text{肝重体重比} \times \text{每克肝脏中的肝细胞数量}$$

公式中各种属的参数如表 3 所示:

表 3 各种属参数

种属	肝重体重比 (g/kg)	肝血流量(<i>Q</i> _h) (mL/min/kg)	肝细胞数量 (细胞数每克肝脏)
大鼠	40	55.2	117×10 ⁶
犬	32	30.9	215×10 ⁶
猴	30	43.6	120×10 ⁶
人	20	20.7	139×10 ⁶

实验结果:实验结果见表 4。

表 4 不同种属 HMS 测试结果

化合物	HMS(mL/min/kg)			
	人	食蟹猴	犬	大鼠

002	<17.8	<23.0	115.4	138.7
003	19.4	41.6	58.7	5.1

结论：本发明化合物在各种属的肝细胞中代谢缓慢，且种属差异小。

实验例 4：体内 PK 参数测试

测试目的：

以雄性 SD 大鼠和雄性食蟹猴为受试动物，单次口服给药后测定化合物血药浓度并评估药代动力学行为。

实验方法

通过静脉注射（IV）和口服灌胃（PO）给药对两组健康大鼠（禁食）给药，每组 2 只。溶媒为 20% PEG400 + 10% solutol + 70% 水，待测化合物与溶媒混合后，涡旋并超声，制备得到 0.2 mg/mL 和 0.5 mg/mL 澄清溶液。大鼠静脉注射给药剂量为 1.0 mg/kg，口服灌胃给药剂量为 5.0 mg/kg。给药后，收集 0.083 h、0.25 h、0.5 h、1.0 h、2.0 h、4.0 h、8.0 h、12.0 h 和 24.0 h 的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 6.3 计算药代参数，结果见表 5。

通过静脉注射和口服灌胃给药对两组健康雄性食蟹猴（禁食）给药，每组 2 只，溶媒为 20%羟丙基-β-环糊精水溶液。待测化合物 002 与溶媒混合后，涡旋并超声，制备得到 1.0 mg/mL 和 2.0 mg/mL 澄清溶液，静脉注射给药剂量为 1.0 mg/kg，口服灌胃给药剂量为 2.0 mg/kg。待测化合物 003 与溶媒混合后，涡旋并超声，制备得到 0.25 mg/mL 和 10.0 mg/mL 澄清溶液，静脉注射给药剂量为 0.5 mg/kg，口服灌胃给药剂量为 10.0 mg/kg。给药后，收集 0.083 h、0.25 h、0.5 h、1.0 h、2.0 h、4.0 h、8.0 h、12.0 h 和 24.0 h 的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 6.3 计算药代参数，结果见表 6。参数含义：C_{max} 为最大血药浓度；AUC 为暴露量；T_{1/2} 为半衰期；Vd 为表观分布容积；Cl 为清除率；F% 为口服生物利用度。

表 5 本发明化合物大鼠 PK 测试结果

化合物	AUC (PO) h*nmol/L	T _{1/2} (PO) h	Vd L/Kg	Cl mL/min/Kg	F%
002	3439	1.61	0.392	12.0	27.1

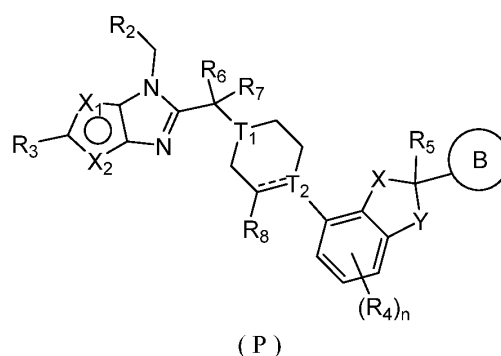
表 6 本发明化合物食蟹猴 PK 测试结果

化合物	AUC (PO) h*nmol/L	T _{1/2} (PO) h	Vd L/Kg	Cl mL/min/Kg	F%
002	42966	11.3	0.155	0.505	35.3
003	10716	8.52	0.489	2.85	23.6

结论：本发明化合物的口服暴露量高，半衰期长，生物利用度高，具有良好的体内药代动力学性质。

权 利 要 求

1. 式 (P) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

---选自单键和双键, 当 T₂ 选自 N 时, ---选自单键;

T₁ 和 T₂ 选自 N 和 CR₉;

X 和 Y 分别独立地选自 CH₂、O-CH₂、NH、O 和 C(=O);

X₁ 和 X₂ 分别独立地选自 CH、N、O 和 S, 所述 CH 任选被 1 个 F、Cl、Br 和 CH₃ 取代;

环 B 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₁ 取代;

或者, 环 B 选自苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R₁ 取代, 此时, X 和 Y 不同时选自 O;

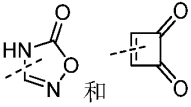
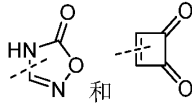
R₁ 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃ 和 OCH₃;

R₂ 选自 $\text{---} \begin{array}{c} \text{Y}_2 \text{---} \text{Y}_1 \end{array} \text{---}$ 和 $\text{---} \begin{array}{c} \text{Y}_2 \text{---} \text{Y}_1 \end{array} \text{---}$, 所述 $\text{---} \begin{array}{c} \text{Y}_2 \text{---} \text{Y}_1 \end{array} \text{---}$ 和 $\text{---} \begin{array}{c} \text{Y}_2 \text{---} \text{Y}_1 \end{array} \text{---}$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

Y₁ 和 Y₂ 分别独立地选自 CH₂、NH 和 O;

o 和 p 分别独立地选自 0、1、2 和 3;

R₃ 选自 -C(=O)-NH-R_b、-C(=O)-R_b、-C(=O)-NH-S(=O)₂-R_b、-S(=O)₂-NH-R_b、-S(=O)₂-R_b、-P(=O)(R_b)₂、C₁₋₃

烷基、四氮唑、异噁唑、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₄ 选自 D、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₅ 选自 H、D 和 CH₃, 所述 CH₃ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H、D 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

n 选自 0、1 和 2;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

各 R_b 分别独立地选自 OH、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基和噁唑基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基

和噻唑基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

各 R 分别独立地选自 D、F、Cl、Br 和 I。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，各 R_b 分别独立地选自 OH、CN、CH₃、CF₃ 和 OCH₃。

3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_2 选自  和 ，所述  和 

任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；或者， R_2 选自  和 。

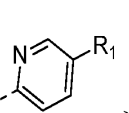
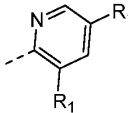
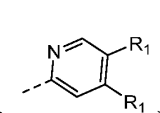
4. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_3 选自 -COOH、-C(=O)-NH-CN、-C(=O)-NH-OH、-C(=O)-NH-OCH₃、-C(=O)-CF₃、-S(=O)₂-NH-CH₃ 和 -S(=O)₂-OH；或者， R_3 选自 -COOH。

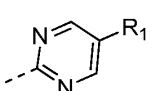
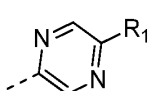
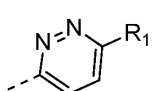
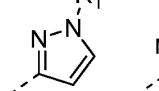
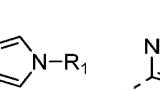
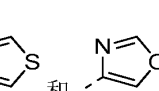
5. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_4 选自 F 和 CH₃。

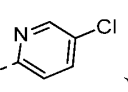
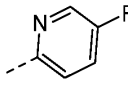
6. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_5 选自 H、D、CH₃、CF₃、CHF₂、CHD₂ 和 CD₃；或者， R_5 选自 CH₃。

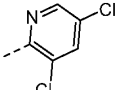
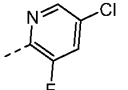
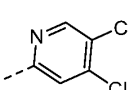
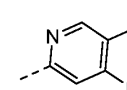
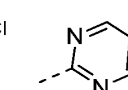
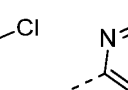
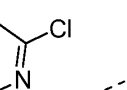
7. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 分别独立地选自 H、D 和 CH₃，所述 CH₃ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；或者， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 分别独立地选自 H、D 和 CH₃。

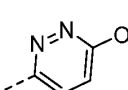
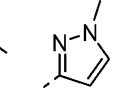
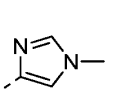
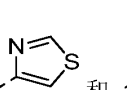
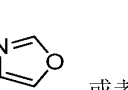
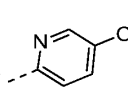
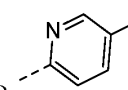
8. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 B 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基和噁唑基，所述吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑

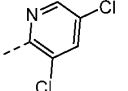
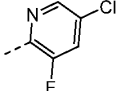
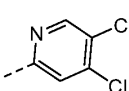
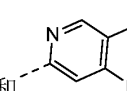
基和噁唑基任选被 1、2 或 3 个 R_1 取代；或者，环 B 选自 、、、

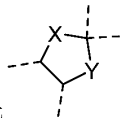
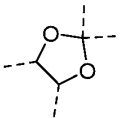
、、、、、和 。

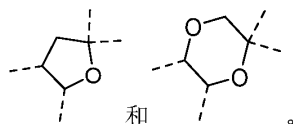
9. 根据权利要求 8 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 B 选自 、、

、、、、、、、

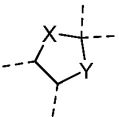
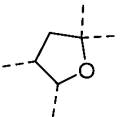
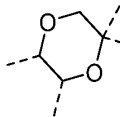
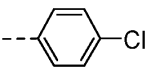
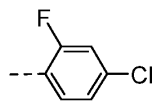
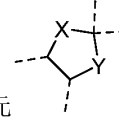
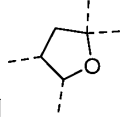
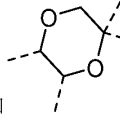
、、、和 ；或者，环 B 选自 、、

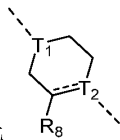
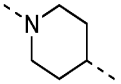
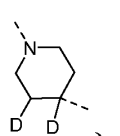
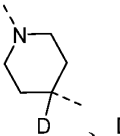
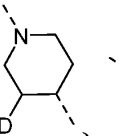
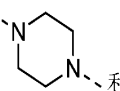
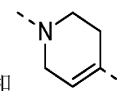
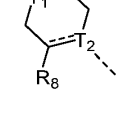
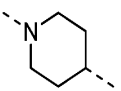
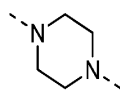
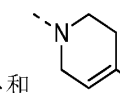
、、和 。

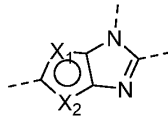
10. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自 、

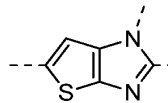
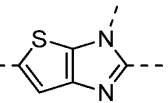
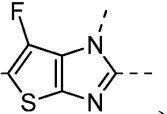
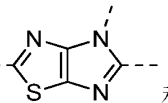
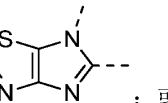
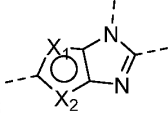
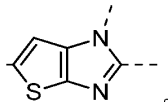


11. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3

个 R_1 取代, 结构单元  选自  和 ; 或者, 环 B 选自  和 , 结构单元  选自  和 。

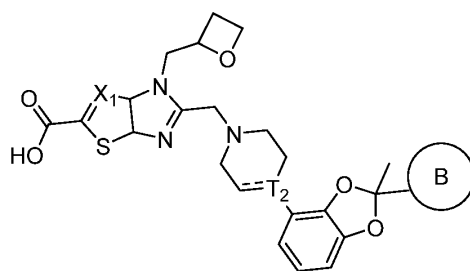
12. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自 、、、、 和 ; 或者, 结构单元  选自 、 和 。

13. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自

、、、 和 ; 或者, 结构单元  选自 。

14. 根据权利要求 1~10 或 13 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自,

68



(1-1)

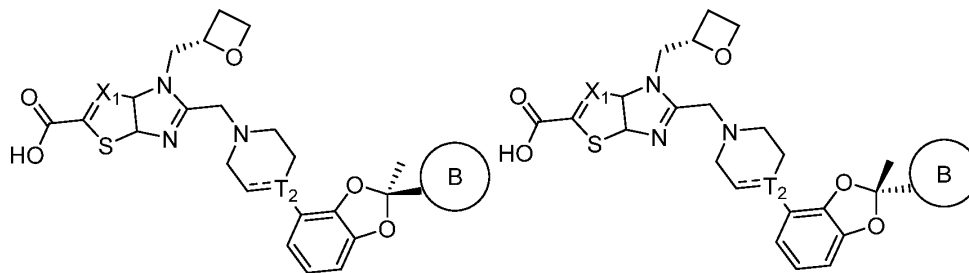
其中,

==选自单键和双键，当 T_2 选自 N 时，==选自单键；

X₁ 和 T₂ 如权利要求 1~10 或 13 任意一项所定义;

环 B 如权利要求 1~10 或 13 任意一项所定义。

15. 根据权利要求 14 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自,



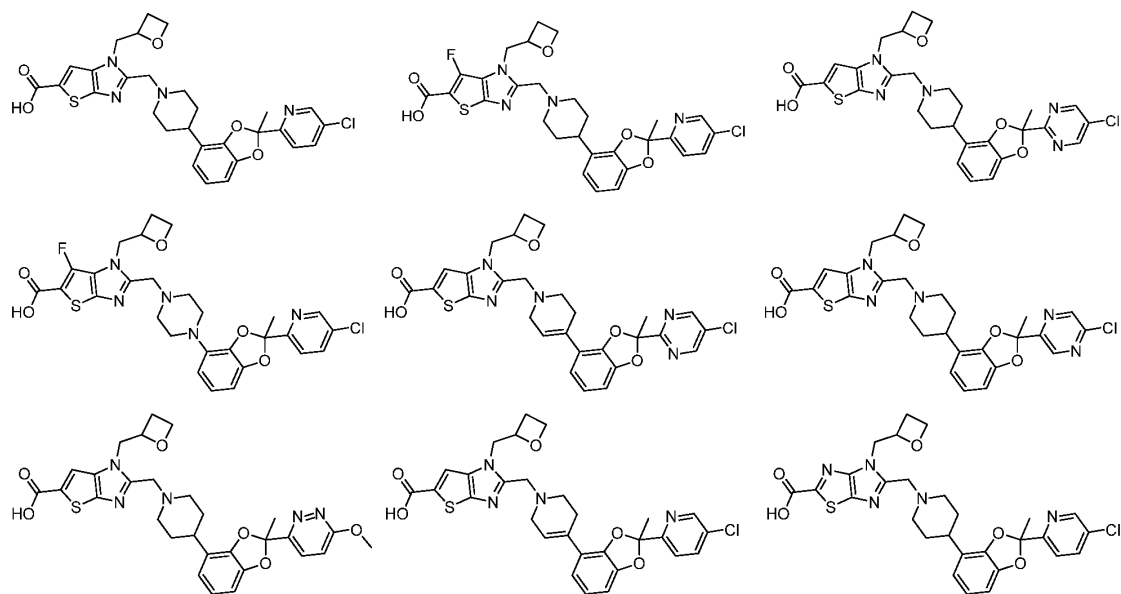
(I-1a)

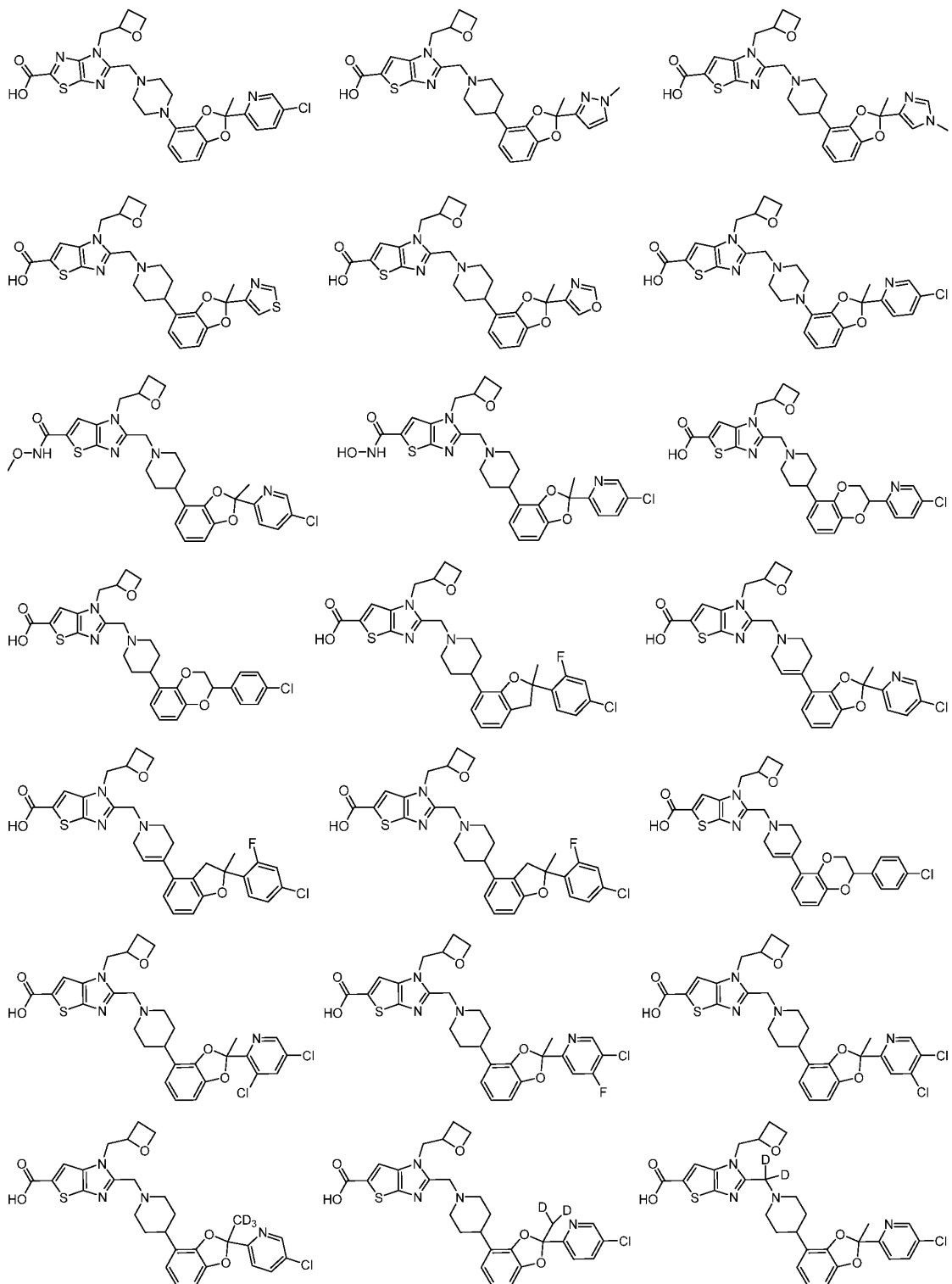
(I-1b)

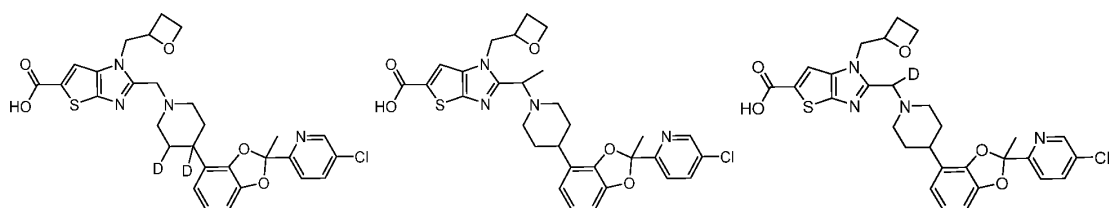
其中, $\equiv$ 选自单键和双键, 当 T_2 选自 N 时, $\equiv$ 选自单键;

X_1 、 T_2 和环 B 如权利要求 14 所定义。

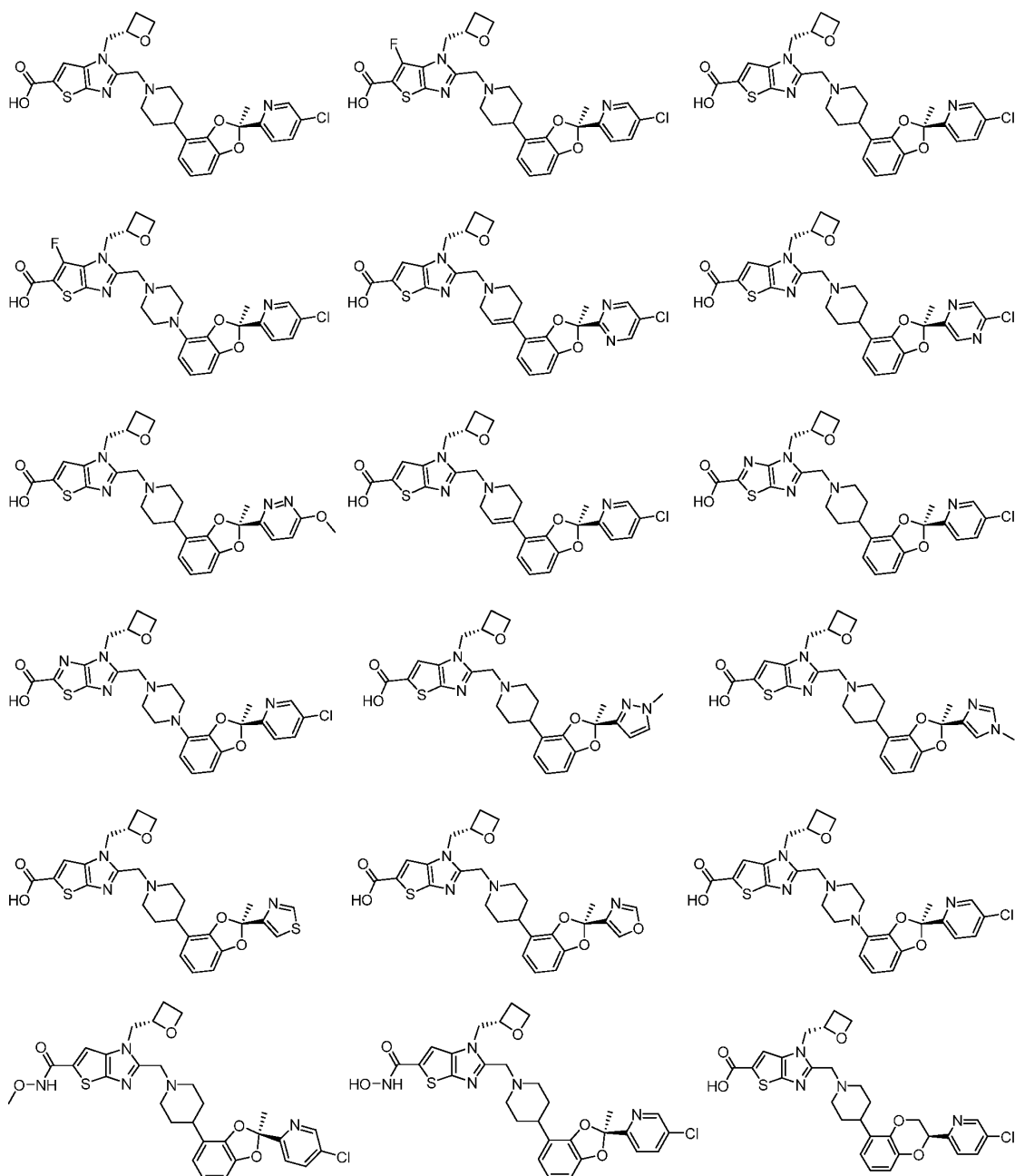
16. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐,

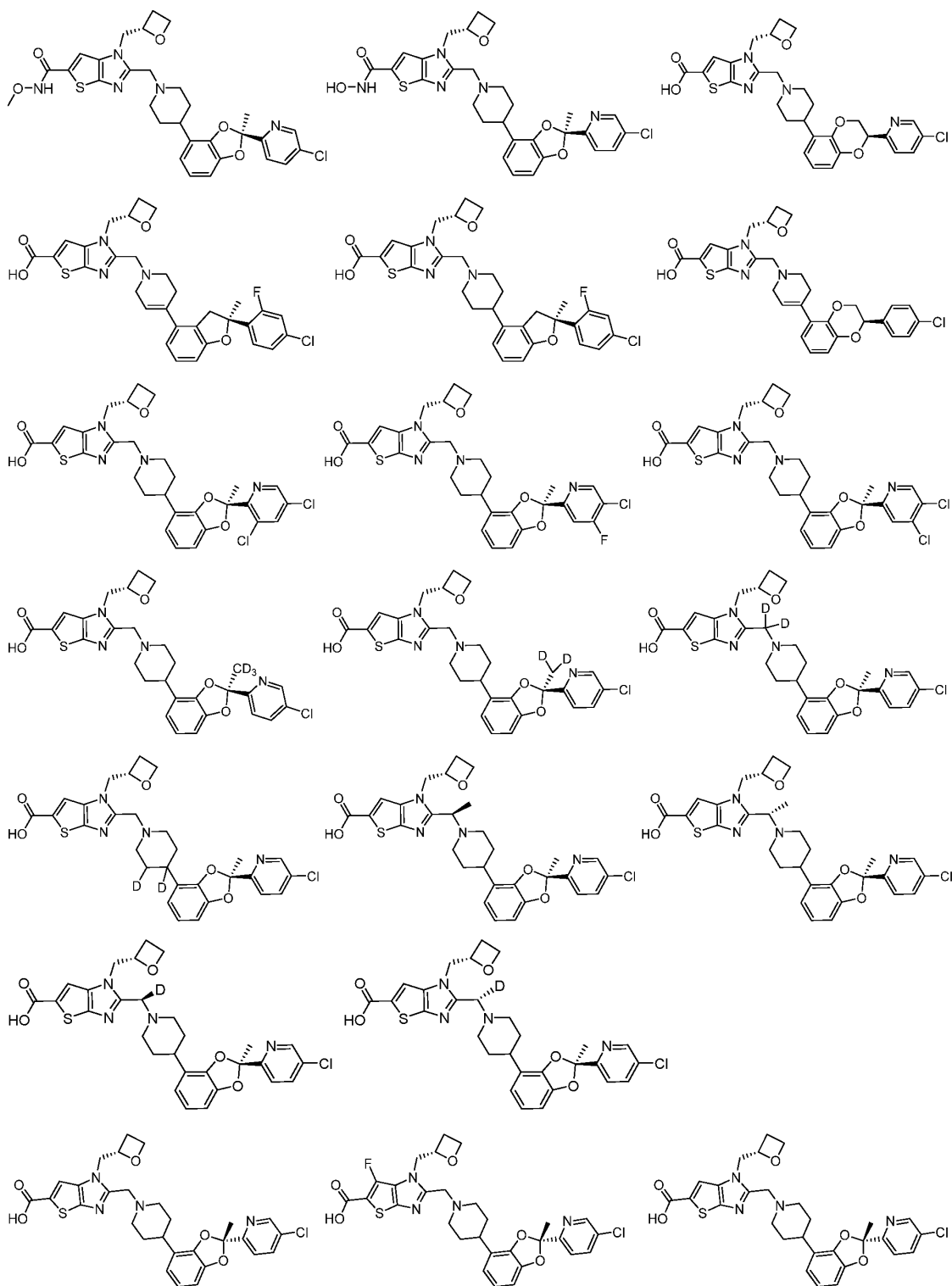


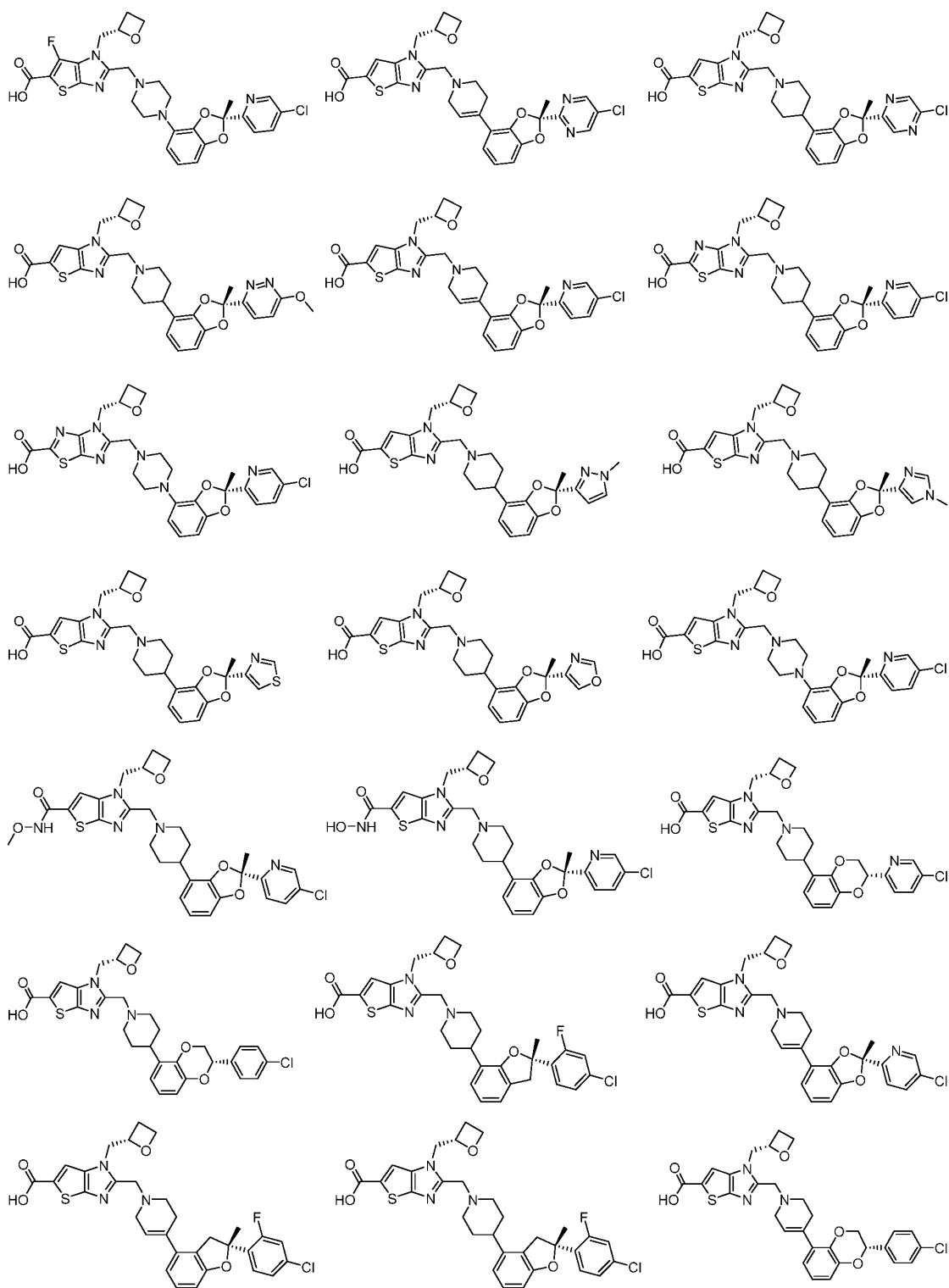


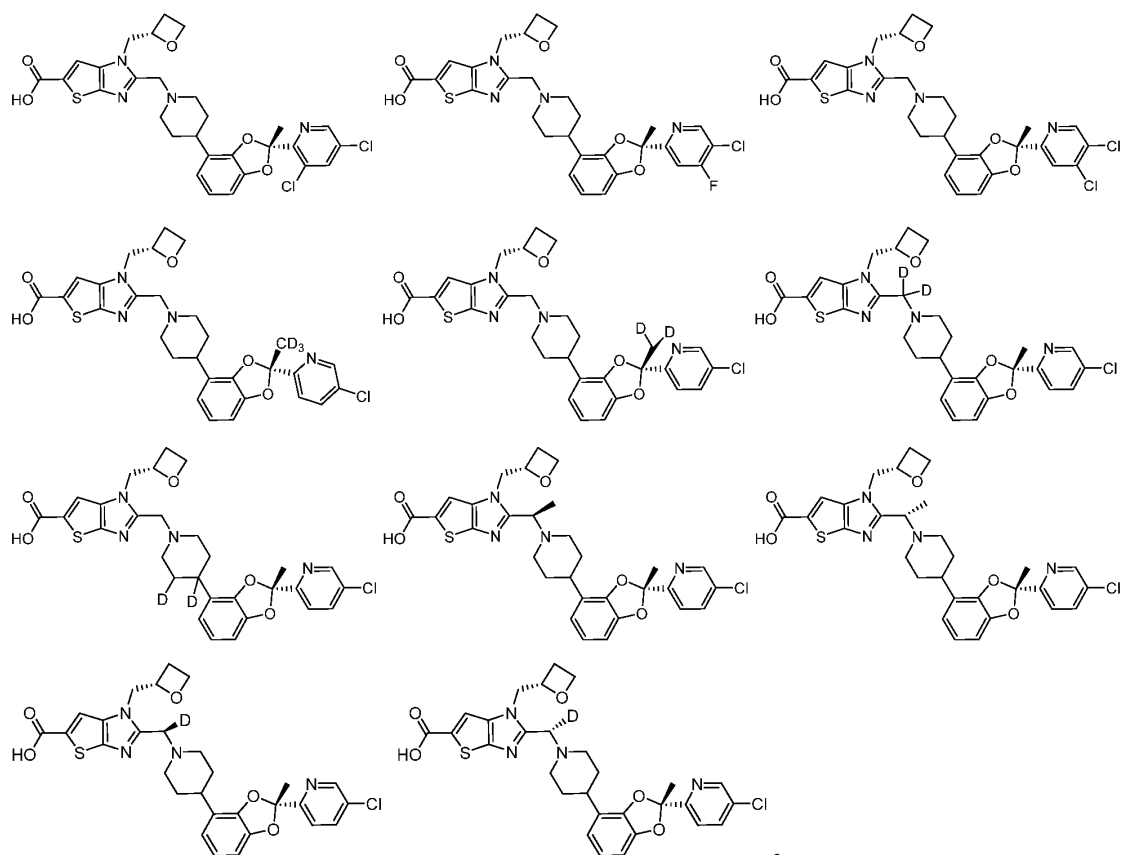


17. 根据权利要求 16 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,









18. 根据权利要求 1~17 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗糖尿病的药物中的应用。